IL POLICLINICO

PERIODICO DI MEDICINA, CHIRURGIA ED IGIENE

FONDATO DAI PROFESSORI

GUIDO BACCELLI — FRANCESCO DURANTE

SEZIONE MEDICA

diretta dal prof. CESARE FRUGONI

Volume XLIII - Anno 1936

ROMA

N. 14 — Via Sistina — N 14

1936

COLLABORATORI EFFETTIVI

DELLA

SEZIONE MEDICA

Volume XLIII (1936)

Adinolfi dott. Gaetano, Istituto di Patologia medica della R. Università di Roma. Pag. 27.

Alestra dott. Leonardo, assistente nella Clinica medica della R. Università di Bologna. Pagina 484.

Barbera dott. Giuseppe, aiuto negli Ospedali Riuniti di Roma. Pag. 27.

Barchi dott. sp. Luigi, direttore del Consorzio e Dispensario Antitubercolare di Reggio Emilia. Pag. 42.

Belleli dott. Davide, interno nell'Istituto di Clinica medica della R. Università di Roma. Pag. 279.

Benacchio dott. L., assistente vol. nell'Istituto di Clinica medica generale e Terapia della R. Università di Padova. Pag. 431.

Benassi dott. Enrico, Arcispedale S. Anna, Ferrara. Pag. 62.

Bini dott. Lucio, assistente nella Clinica delle malattie nervose e mentali della R. Università di Roma. Pag. 445.

Bolognese dott. Domenico, assistente negli Ospedali Riuniti di Roma. Pag. 237.

Bompiani dott. Gaetano, aiuto nell'Istituto di Anatomia patologica della R. Università di Roma. Pag. 593.

Borruso dott. Gaetano, lib. doc. 1a Clinica medica dell'Università di Vienna. Pagg. 125, 153.

Chini dott. Virgilio, lib. doc., aiuto nell'Istituto di Clinica medica della R. Università di Roma. Pagg. 257, 309, 361.

Corelli dott. Ferdinando, assistente nell'Istituto di Clinica medica della R. Università di Roma. Pag. 105.

Costanzi dott. Carlo, aiuto medico negli Ospedali Riuniti di Roma. Pag. 175.

De Candia dott. Silvio, Istituto di Patologia medica e metodologica clinica della R. Università di Roma. Pag. 285.

Deleonardi dott. Stenio, aiuto nella Clinica medica della R. Università di Siena. Pag. 395.

Donati dott. Francesco, assistente ospedaliero, Istituto di Clinica medica generale e terapia della R. Università di Padova. Pag. 614.

Gualdi dott. Augusto, aiuto nell'Istituto di Patologia speciale medica della R. Università di Roma. Pag. 163.

Introna dott. Franco, assistente nella Clinica medica generale della R. Università di Genova. Pag. 223.

Leoncini dott. Guido, assistente nel Consorzio e Dispensario antitubercolare di Reggio Emilia. Pag. 42.

Levi dott. Paolo, assistente nell'Istituto di Clinica medica della R. Università di Milano. Pag. 609.

Liberti dott. Raffaello, aiuto medico negli Ospedali Riuniti di Roma. Pagg. 400, 523, 540.

Longo dott. Domenico, 1o capitano medico, Ospedale Militare Principale del Celio di Roma. Pag. 477.

Luisada prof. Aldo, direttore dell'Istituto di Patologia medica e Metodologia clinica della R. Università di Sassari. Pag. 579.

Manuella dott. E., interno nell'Istituto di Clinica medica generale della R. Università di Cagliari. Pag. 295.

Mariconda prof. Paolo, Istituto di Anatomia patologica degli Ospedali Riuniti di Roma. Pag. 408.

Meldolesi dott. Gino, lib. doc., aiuto nella Clinica medica generale della R. Università di Roma. Pag. 609.

Minerbi prof. Cesare, Arcispedale S. Anna, Ferrara. Pag. 62.

Molinari Tosatti dott. Pietro, Istituto di Clinica medica della R. Università di Roma. Pag. 205.

Monaco dott. Umberto, capo reparto nella Clinica della Tubercolosi e Malattie dell'apparato respiratorio della R. Università di Roma. Pag. 633.

Mongini dott. Silvio, Arcispedale di S. Anna, Ferrara. Pag. 62.

Olivieri dott. Franco, assistente negli Ospedali Riuniti di Roma. Pag. 411.

Paolazzi dott. L., lib. doc., aiuto nell'Istituto di Patologia medica della R. Università di Catania. Pag. 53.

Pontoni dott. Ludovico, Istituto di Clinica medica generale della R. Università di Catania. Pag. 502.

Pozzi dott. Arnaldo, lib. doc., aiuto nell'Istituto di Clinica medica della R. Università di Roma. Pag. 279.

Puxeddu dott. Efisio, lib. doc., aiuto nell'Istituto di Clinica medica generale della R. Università di Cagliari. Pag. 295.

Recchia dott. Francesco, Istituto di Patologia speciale medica della R. Università di Roma. Pag. 351.

Ricciardi dott. Luigi, allievo int. nell'Istituto di Patologia generale della R. Università di Roma. Pag. 467.

Rpggieri dott. A., Clinica medica dell'Università di Vienna. Pag. 153.

Ruggiero dott. T., assistente nella Clinica pediatrica della R. Università di Roma. Pag. 633.

Sotgiu dott. Giulio, lib. doc., assistente nell'Istituto di Clinica medica generale e terapia della R. Università di Padova. Pag. 431.

Spadaccini dott. Luigi, assistente vol. nell'Istituto di Patologia medica della R. Università di Catania. Pag. 53.

Tarantelli prof. Eugenio, aiuto nell'Istituto di Clinica dermosifilopatica della R. Università di Roma. Pag. 556.

Triolo dott. Gaspare, Tunisi. Pag. 1, 358.

Indice alfabetico delle memorie originali pubblicate nell'anno 1936 sulla

Sezione Medica del "POLICLINICO„

Volume XLIII (1936)

LAVORI ORIGINALI.

Anno XLIII Roma, 1° Gennaio 1936 - XIV Num. 1.

"IL POLICLINICO"

SEZIONE MEDICA

fondata da GUIDO BACCELLI

diretta dal prof. CESARE FRUGONI

Clinico Medico di Roma.

SOMMARIO

LAVORI ORIGINALI

I.

L'emboloterapia[1] nella tubercolosi polmonare.

Dott. GASPARE TRIOLO (Tunisi).

Il meccanismo di guarigione della tubercolosi polmonare si fa quasi sempre per *fibrosi* attraverso la neoformazione di connettivo che sostituisce i tessuti patologici.

Nelle forme *essudative*, forme acute a tipo bronco pneumonico, si può aver riassorbimento e *restitutio ad integrum;* anche nelle forme nodulari produttive come le miliari discrete, miliari fredde di Burnard e Sayé si può avere riassorbimento ma ciò avviene ben raramente.

Più sovente le lesioni degenerano, caseificano e vanno ad accrescere la grande massa della comune *fibrocaseosi.*

Lo sviluppo di connettivo si fa spontaneamente per naturale processo di guarigione con cicatrice, com'è dato di osservare all'esame autoptico; è noto che i polmoni di persone morte in seguito alle più svariate malattie, anche in seguito ad accidenti, presentano i segni di lesioni tubercolari guarite e per nulla sospettate durante la vita.

Attorno a queste zone cicatriziali Letulle ha constatato la presenza frequente di trombosi delle arteriole e ne ha messo in relazione i rapporti di causalità.

La neoformazione di connettivo si può pure favorire con mezzi terapeutici di cui la più nota è la Collassoterapia.

Tanto nell'uno che nell'altro caso si formano delle modificazioni circolatorie, che provocano la neoformazione di connettivo.

Nel pneumotorace artificiale tali modificazioni sarebbero secondo Siciliano, Burnard, Ciurco, ecc., la conseguenza di uno stato ischemico del polmone compresso. Tale maniera di vedere è confermata dalle recenti ri-

(1) Questo nuovo termine si spiega da sè; se poi il procedimento ha diritto a un posto nell'arsenale terapeutico lo diranno i fatti.

cerche di Mylin sul volume minuto del cuore, in cui si dimostra che nel polmone a completo collasso il sangue circola in quantità, pressochè nulla; così pure la confermano l'esperienze di Rabbiosi le quali dimostrano che il sangue che passa nel polmone compresso è minore del normale. Photakis invece sostiene che nel polmone compresso dal pneumotorace si avrebbe uno stato di iperemia passiva da stasi con rallentamento del circolo.

È probabile che questa differenza di risultati sia dovuta alla differente pressione intrapleurica che si determina col pneumotorace.

Ai fini della neoformazione connettivale l'ischemia o l'iperemia da stasi hanno la stessa importanza in quanto che entrambe apportano quelle modificazioni circolatorie che sono di stimolo alla neoformazione di questo tessuto.

Non fa dubbio adunque che le vie più accertate, che conducono alla neoformazione di connettivo e favoriscono la guarigione della tubercolosi polmonare sono la collassoterapia e l'occlusione dei vasi polmonari.

Se la collassoterapia fosse in ogni caso realizzabile, la tubercolosi polmonare sarebbe vinta in un tempo non lungo. Malauguratamente gli ammalati che possono profittare di questo mezzo di cura (meraviglioso malgrado tutto) sono pochi.

Solo per gli ammalati curati in sanatorio ed in cui vi è indicazione per il pneumotorace (e si sa quanto le indicazioni siano limitate) si ha guarigione in circa il 50 %.

L'altra via, quella che segue la natura, ha attirato solo in questi ultimi anni, l'attenzione degli scienziati.

Si è cercato di realizzare, non la vera trombosi, ma, in senso più lato, l'occlusione dei vasi.

Dapprima nel campo sperimentale Schlaepfer ha legato l'arteria polmonare degli animali ed ha constatato già dopo tre settimane una proliferazione di cellule intorno ai vasi e nei setti interalveolari. In periodi ulteriori la proliferazione delle cellule connettivali è andata aumentando sino a formare una spessa cotenna con retrazione del polmone.

Nel campo clinico sono stati fatti esperimenti dallo stesso Schlaepfer, da Brancati, da Cavina, da Kawamura, da Tiegel ecc.

Bruns e Sauerbruch allacciano i rami dell'arteria polmonare; Tiegel quelle della vena.

Dopo la legatura della vena si ha un tentativo di sclerosi, che poi scompare ed il polmone ritorna normale (Brancati).

Dopo la legatura dell'arteria la fibrosi si sviluppa progressivamente e si sono avuti dei risultati clinici abbastanza incoraggianti (si consulti il trattato di Terapia Chirurgica del polmone del prof. Paolucci, da cui ho attinto queste notizie).

Però questo metodo di cura non può essere che un metodo di eccezione, e con indicazioni molto limitate. Se si pensa che solo i grossi vasi dell'arteria polmonare possono essere raggiunti dalla legatura e che perciò grandi zone di polmone vengono necessariamente colpite dalla sclerosi, si dovrà concludere che questo metodo fortemente mutilante non potrà avere pratica applicazione che in un numero ben ristretto di casi.

Krampf è riuscito ad occludere i vasi polmonari iniettando nella giugulare degli animali della paraffina, del midollo di sambuco, della paraffina con bario, sostanze che formerebbero emboli nei polmoni.

Eccone i risultati quali sono riassunti dallo stesso prof. Paolucci:

« Gli emboli si trovavano fissati quasi costantemente nell'ilo del pol-

« mone destro. Sacrificati dopo tre mesi gli animali non mostravano altera-
« zioni a carico dell'anatomia del polmone; un certo grado di anemia, che se-
« gue all'embolo, scompare per il ristabilirsi del circolo collaterale per mezzo
« dei rami peribronchiali delle arterie bronchiali ed il polmone riprende il
« suo colorito normale ».

Altri esperimenti di embolia polmonare, benchè con scopi diversi e con sostanze differenti, sono state eseguite da Maurice Villaret e da Leuret e Caussimon.

Villaret in collaborazione con J. Besançon e P. Bardin ha intrapreso delle ricerche sulle embolie polmonari sperimentali in relazione con la *morte istantanea.*

Le grosse embolie ottenute iniettando nella giugulare del cane delle *perle di smalto* dello stesso diametro del vaso, non provocavano la morte che dopo parecchi giorni, mentre che le embolie capillari ottenute con della fine *polvere di pietra pomice* passata al setaccio 120, provocavano delle morti fulminee.

Gli autori concludono che la morte istantanea che suole seguire alle embolie polmonari si deve non alla riduzione dell'aria respiratoria, ma ad un riflesso neurovegetativo determinato dalle particelle embolizzanti sulle terminazioni nervose delle piccole arterie polmonari.

Altrettanto importanti sono le ricerche di Leuret e Caussimon, i quali provocano l'embolie polmonari allo scopo di studiare le reazioni del polmone.

Essi iniettano nella vena del padiglione dell'orecchio del coniglio del licopodio nella soluzione fisiologica NaCl. Provocano così delle embolie capillari e reazioni perivascolari, interalveolari ed alveolari. Attorno al grano di licopodio accorrono delle cellule del tipo istiocitario, poi il grano è portato fuori dei vasi e determina la stessa reazione cellulare nel tessuto interalveolare. Di là il grano di licopodio passa nell'alveolo, dove produce ancora la medesima reazione ed infine passa nei bronchi e viene espulso.

Le cellule che erano affluite sono eliminate ed il tessuto polmonare ritorna allo stato normale (tissu pulmonaire parfaitement normal et nettoyé).

Gli esperimenti di embolia polmonare sono adunque, almeno per quanto è a mia conoscenza, pochi e condotti con finalità differenti.

Gli uni producono delle modificazioni circolatorie e delle reazioni di tessuto polmonare *temporanee e con esiti in risoluzione e restitutio ad integrum.*

Gli altri provocati con corpi metallici pesanti producono la morte dell'animale.

In nessuna di queste esperienze si è constatata la neoformazione di connettivo.

Si deve da ciò concludere dell'inefficienza dell'embolia polmonare come fattore di produzione connettivale?

A me sembra di no.

Vi sono due fatti che mostrano indiscutibilmente che l'occlusione dei vasi polmonari conduce alla sclerosi: *la legatura dell'arteria polmonare e la trombosi spontanea.*

Se nell'esperimento di Krampf non c'è stata neoformazione di connettivo si può ragionevolmente pensare che l'occlusione dei vasi non è stata completa.

Quest'ipotesi è molto verosimile. Se infatti l'occlusione del vaso fosse stata completa, e poichè si tratta di un grosso vaso dell'ilo, ci sarebbe stata, come nell'esperimento di Villaret la morte dell'animale.

Ne è da invocare la ristabilita circolazione per mezzo dei vasi peribronchiali.

I vasi peribronchiali possono, è vero, ristabilire il circolo là dove vi è occlusione dei vasi polmonari, ma questo lavorio è lento e nel frattempo i tessuti vengono alterati e subiscono modificazioni strutturali profonde.

Gli esperimenti di Villaret e quelli di Leuret permettono d'altra parte di fare un rilievo del più grande interesse.

Se i corpi duri pesanti provocano la morte dell'animale, se i corpi leggeri vegetali provocano solo delle reazioni locali con eliminazioni e *restitutio ad integrum*, vuol dire che *l'azione dell'embolo differisce in rapporto della sostanza emboligena.*

Quale sarebbe adunque la sostanza emboligena più adatta per non nuocere in primo luogo all'animale ed in secondo luogo per stimolare la neoformazione di connettivo?

La natura si serve degli stessi elementi del sangue; sono infatti i globuli rossi e bianchi che si fissano sulle pareti alterate e che ne ostruiscono gradualmente il lume.

Si ha in tal modo un'azione fisica evidente, ma si ha anche, come vedremo in seguito, un'azione biologica.

Guidato da queste considerazioni io mi sono domandato se fosse possibile di occludere sperimentalmente i vasi polmonari con gli stessi elementi del sangue, e se fosse possibile di provocare la neoformazione connettivale in seno al polmone.

Le ricerche sperimentali e cliniche che vado ad esporre mi permettono di rispondere affermativamente.

Ho provocato prima la embolia polmonare nel coniglio; assicuratomi della sua innocuità e della sua capacità di stimolare la neoformazione del connettivo, ho trasportato in seguito l'esperimento nel campo clinico, negli ammalati di tubercolosi polmonare.

È da circa sei anni che mi occupo di quest'argomento.

Non ho pubblicato sin'ora i risultati ottenuti perchè ho voluto controllare a lungo particolarmente la parte clinica, sapendo quanto in materia di tubercolosi polmonare siano frequenti e facili le illusioni.

PARTE SPERIMENTALE.

La gelatina agglomera i globuli rossi e bianchi.

Ricerche compiute in altro campo avendomi familiarizzato coll'esame del sangue nei più differenti mestrui, mi avevano fatto constatare che la soluzione di gelatina agglomera i globuli rossi.

Depongo una goccia di soluzione di gelatina al 3 % sulla punta di un dito, previamente disinfettato; pungo attraverso e raccolgo su un vetro porta oggetti la goccia di sangue che è venuta a mescolarvisi.

All'esame microscopico le emazie si trovano riunite in gruppi, il cui diametro varia da 30 agli 80 μ e più (vedi fig. I).

Non si tratta quindi della solita coagulazione colla relativa precipitazione di fibrina e formazione di reticolo, ma di un semplice fenomeno di adesione.

La labilità di questi agglomerati sarà resa più evidente esercitando una leggera pressione sul vetrino coprioggetti: si vedranno le emazie spostarsi e nel movimento staccarsi facilmente dalla massa.

Quello che avviene *in vitro* è lecito presumere che avvenga anche nell'organismo; che cioè la gelatina iniettata nella vena a mano a mano che viene in contatto con i globuli rossi li raggruppi in masse, le quali entrando nei polmoni andranno ad otturare le arteriole. È presumibile inoltre che questi gruppi di globuli occludano vasi di diametro sempre minori perchè per l'ineguale aggruppamento per la elasticità e plasticità delle emazie e per la compressione a cui sono sottoposte dalla vis-a-tergo si raggrinzano e si assottigliano sempre più, quindi emboli minimi o anche capillari.

L'esperimento nei conigli ha provato che questa ipotesi era ben fondata.

La gelatina iniettata nelle vene dei conigli provoca l'embolia polmonare.

Iniettó ad un coniglio del peso di circa 1500 gr., e nella vena del padiglione dell'orecchio 2 cc. di una soluzione di gelatina al 5 %. L'animale resta per circa 8 ore in preda a viva dispnea (respiri 100-80-70); non tocca il cibo. Poi a poco a poco torna a respirare normalmente e ripiglia con avidità gli alimenti.

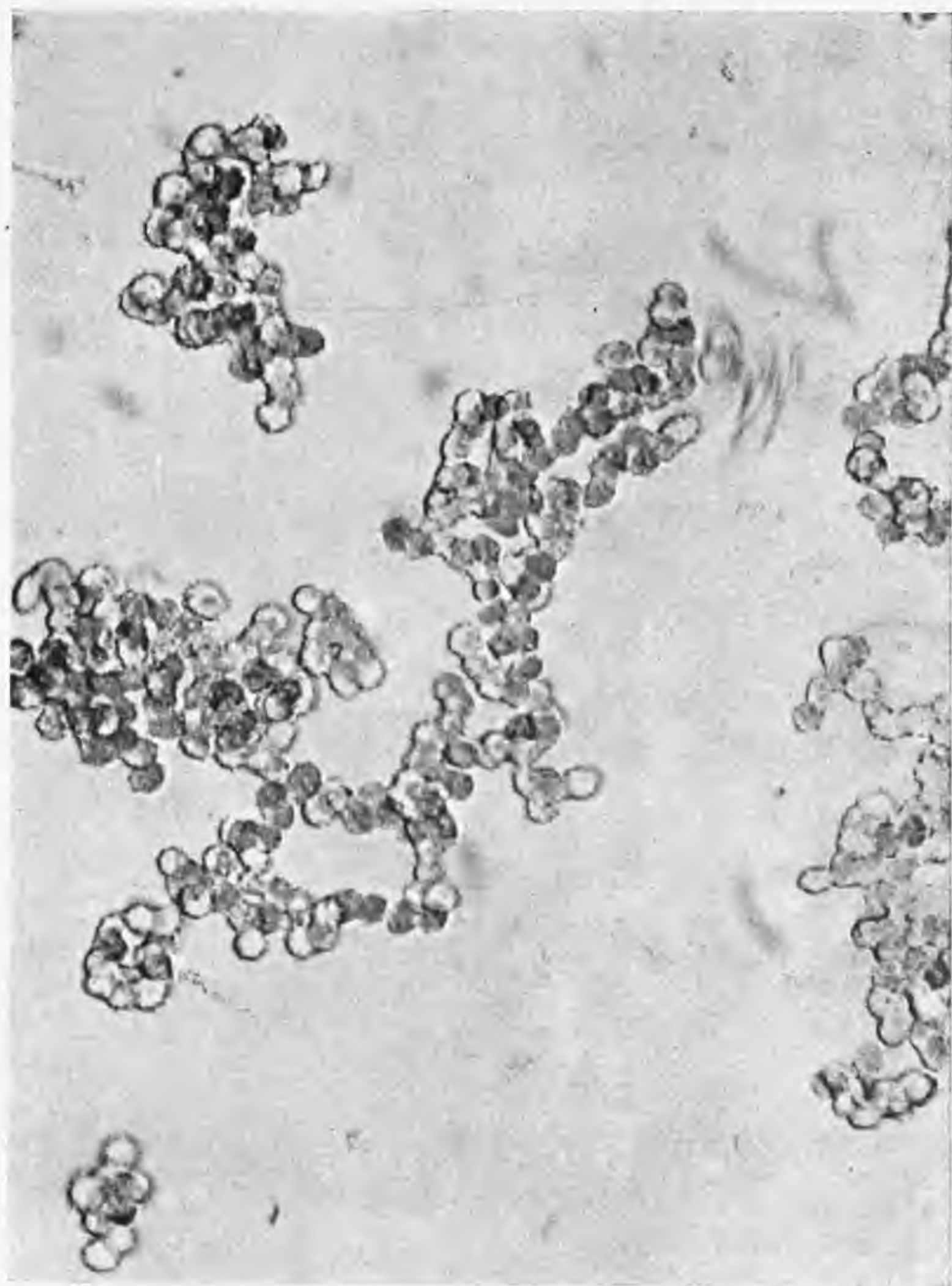



Fig. 1.

Sacrificato dopo 48 ore presenta i polmoni di colorito normale con *chiazze prevalentemente* marginali di colorito più pallido.

Queste chiazze sono poche e della grandezza di circa una lenticchia. Al taglio, in corrispondenza di esse esce poca aria e poco sangue; nella regione contigua, più interna il tessuto polmonare appare congestionato.

L'esame istologico delle regioni congeste mostra accentuato ingorgo ematico dei vasi, di cui alcuni sono completamente ostruiti; vi è modico afflusso

di leucociti. Non si riscontrano emazie negli alveoli polmonari. Nelle regioni ischemiche delle chiazze i vasi sanguigni sono quasi vuoti.

Dunque in seguito alla iniezione di gelatina vi è stata *embolia* dei vasi periferici del polmone.

Il fatto importante da rilevare in questo esperimento è che le zone, in cui la circolazione appare modificata, sono poche. Ora non è possibile che la gelatina abbia provocato la formazione di pochi agglomerati ematici. È più verosimile che gli aggruppamenti formati siano stati molti e che la più grande parte di essi abbia attraversato i vasi capillari senza otturarli.

Questa possibilità appare logica tanto più se si pensa che l'endotelio dei piccoli vasi in questi animali sani è integro; per conseguenza l'embolo piccolissimo non ha presa per fissarvisi. Negli stati patologici invece, in cui l'endotelio è alterato, l'embolo ematico si fissa con la più grande facilità e si organizza.

L'importanza di questo fatto sarà messa in seguito in maggiore evidenza.

La gelatina iniettata due volte provoca nei conigli l'infarto rosso.

Inietto ad un coniglio del peso di 1,560 gr. e nella vena del padiglione dell'orecchio due cc. della stessa soluzione di gelatina. L'animale presenta gli stessi fenomeni di dispnea, descritti precedentemente, e di cui si rimette presto.

Dopo otto giorni pratico una seconda iniezione.

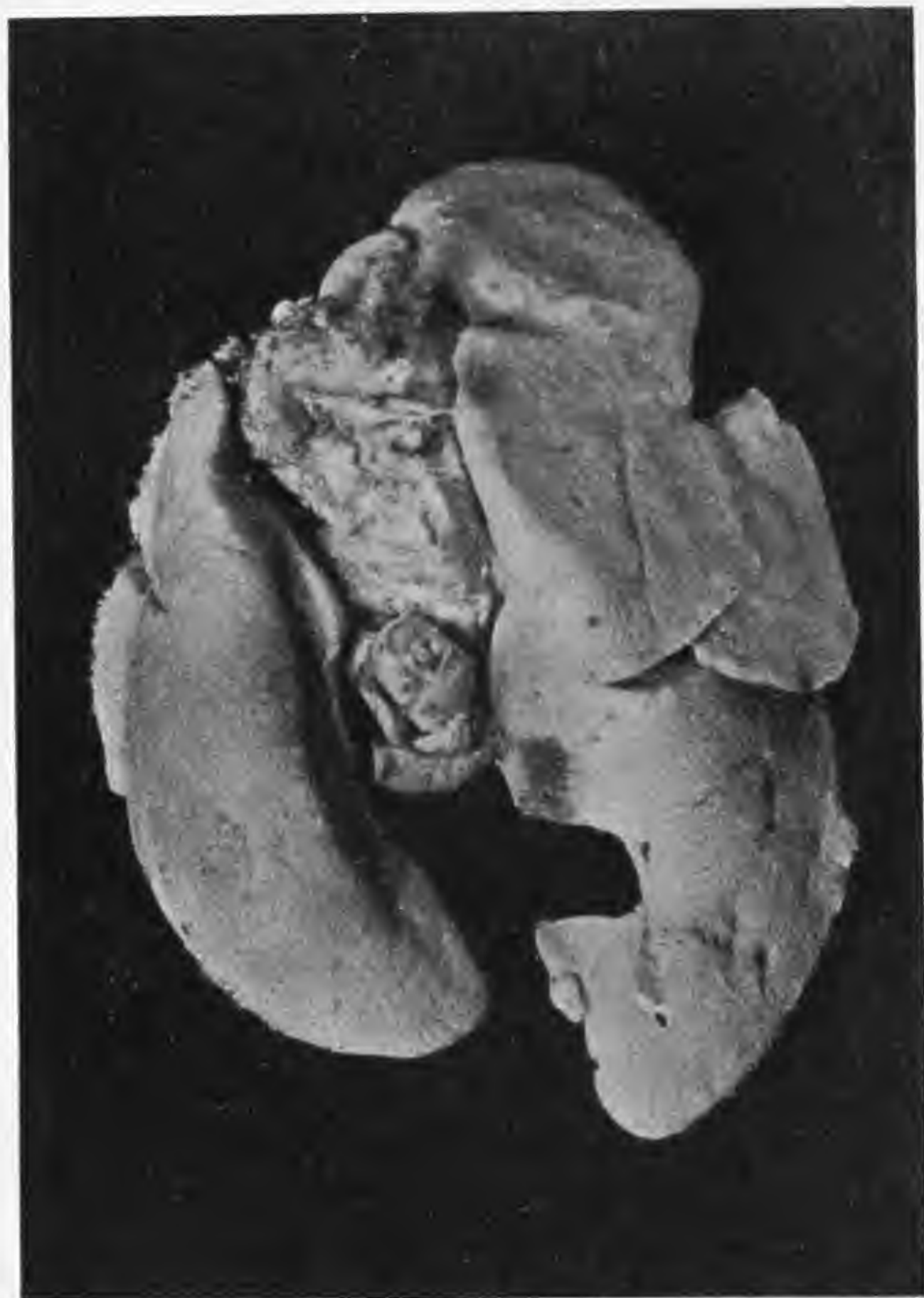



Fig. 2.

L'animale si mostra più sofferente, è dispnoico, resta sdraiato sul fianco sinistro, rifiuta gli alimenti, ma per poco; dopo 24 ore ritorna allo stato normale.

Sacrificato al 10° giorno.

Alla necroscopia i polmoni e la pleura appaiono di forma e di colorito normali. Si notano sul polmone destro al lobo inferiore e lungo il margine postero-interno due chiazze colorate più intensamente della grandezza di una lenticchia. Al taglio, in corrispondenza di queste chiazze la consistenza è aumentata e la elasticità diminuita; dalla superficie esce solo sangue. Nelle zone contigue nulla di anormale. Il polmone è preso dalla parte posteriore (vedi fig. II); la chiazza inferiore è stata asportata per l'esame istologico; esiste solo la chiazza superiore. All'esame microscopico si nota che i vasi sono riempiti di sangue. Nella fig. III se ne trova uno in alto e a destra, a sezione longitudinale e di cui il lume è completamente occupato dai globuli rossi. Si vedono altri due vasi in basso ed a sinistra della figura in sezione trasversale ed an-

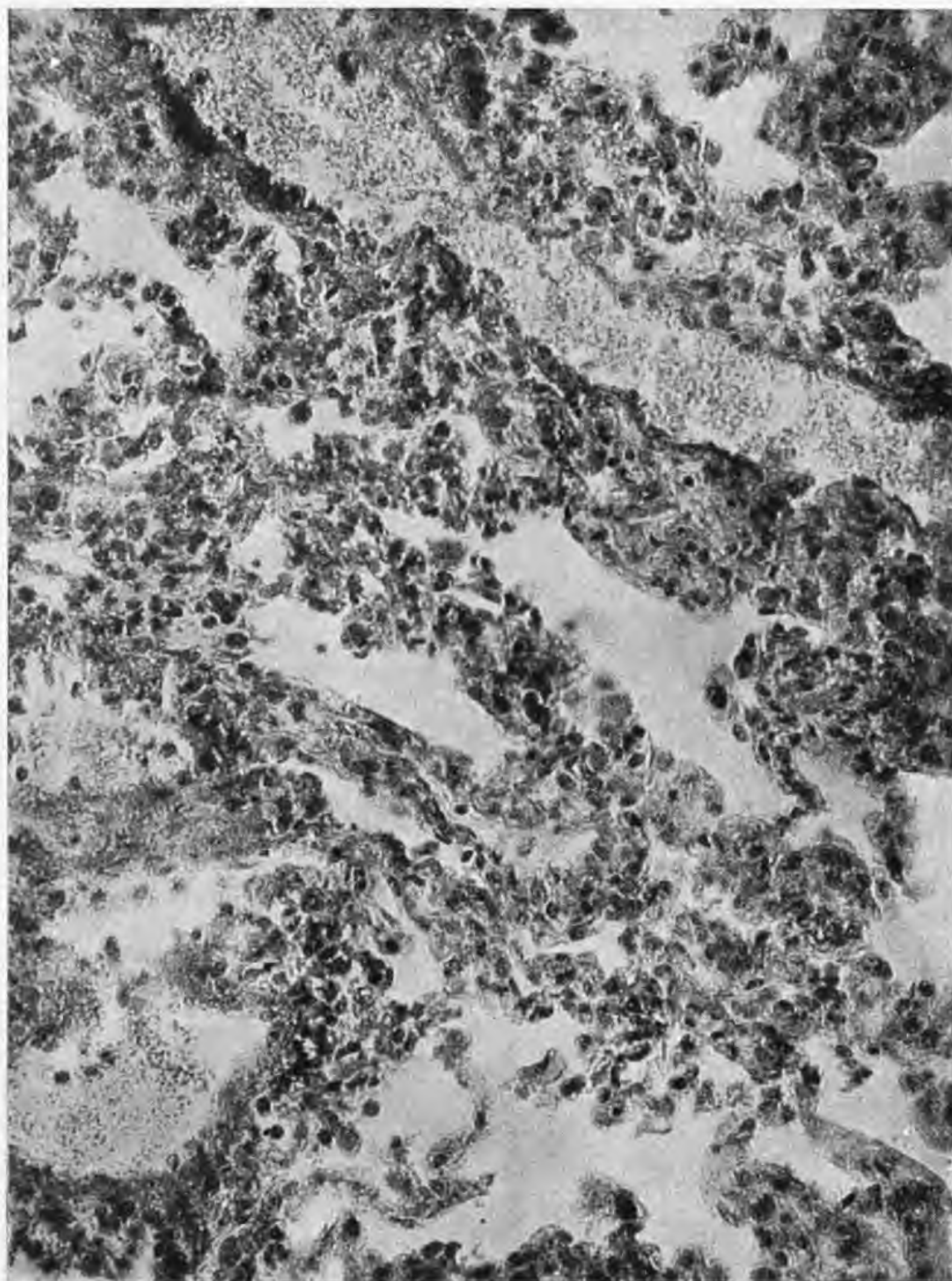



FIG. 3.

ch'essi sono ripieni di globuli rossi. Attorno ai vasi vi è forte afflusso di cellule grandi a tipo istiocitario. Gli alveoli vicini sono ridotti di volume, le pareti alveolari sono fortemente infarcite degli stessi elementi a tipo istiocitario. Nel lume degli alveoli non si nota nè fibrina nè cellule di alcun genere, nè globuli rossi.

Per spiegare la formazione dell'infarto rosso bisogna ammettere come probabile che la prima iniezione di gelatina abbia agito come preparante, abbia cioè determinato un embolo con semplice congestione a monte, che sarebbe sparita se non fosse sopravvenuta la nuova carica embolica, che ha determinato modificazioni circolatorie più profonde.

Accertato questo fatto, che cioè la gelatina per via venosa agglomerando

i globuli rossi con cui viene man mano a contatto, và ad occludere i vasi polmonari, era del più grande interesse di vedere se queste alterazioni circolatorie sparissero in seguito con *restitutio ad integrum* dei tessuti, come si è visto per le altre embolie provocate dagli AA. citati, oppure lasciassero delle modificazioni strutturali di qualche entità.

Bisognava sacrificare l'animale preparato colle iniezioni di gelatina dopo un certo periodo di tempo, dopo tre mesi.

La gelatina per via venosa provoca nel coniglio la neoformazione di connettivo.

Inietto nella vena del padiglione dell'orecchio di un coniglio del peso di 1,470 gr. due cc. della soluzione di gelatina al 5 %.

Dopo 8 giorni pratico una seconda iniezione.

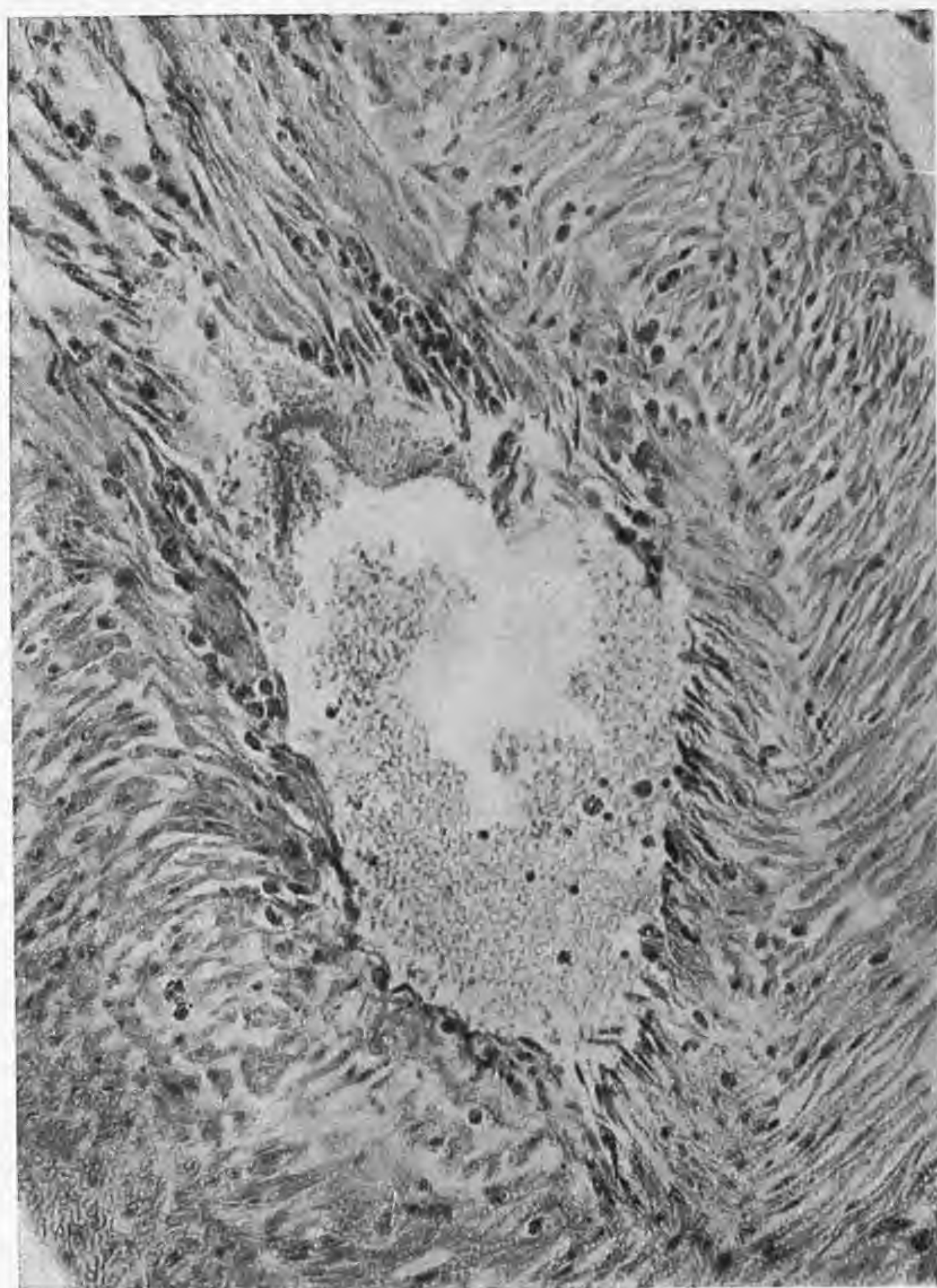



Fig. 4.

L'animale, dopo aver sofferto i soliti disturbi, si rimette ben presto. Ingrassa a vista d'occhio, mette giù due piccoli; è cresciuto di 1 Kg.

È sacrificato dopo 3 mesi.

Aperta la cavità toracica i polmoni appaiono di volume minore che normalmente e di colorito più sbiadito. La pleura è normale. Sulla superficie del lobo inferiore del polmone destro si riscontrano tre chiazze poco più colo-

rate che il resto del polmone; di grandezza varia da un grano di miglio ad una lenticchia. Al taglio ed in corrispondenza delle chiazze il polmone mostra maggiore consistenza ed è più denso; dalla superficie non esce nè aria nè sangue.

All'esame istologico di queste zone i vasi appaiono ripieni di globuli rossi in parte deformati (appiattiti, incurvati, strettamente addossati gli uni sugli altri, ma ancora abbastanza conservati).

Le pareti vasali sono ispessite, infiltrate da cellule grandi, rotonde, mononucleate a tipo istiocitario, altre sono fusiformi. Tutt'attorno dei vasi si trovano delle zone abbastanza estese di tessuto connettivo adulto. Sono dei fasci di cellule fusiformi allungate, disposte in gran maggioranza in senso perpendicolare al lume del vaso e formanti come un'irradiazione.

Esse sono in gran parte nucleate.

In queste zone gli spazi alveolari sono scomparsi (vedi fig. IV).

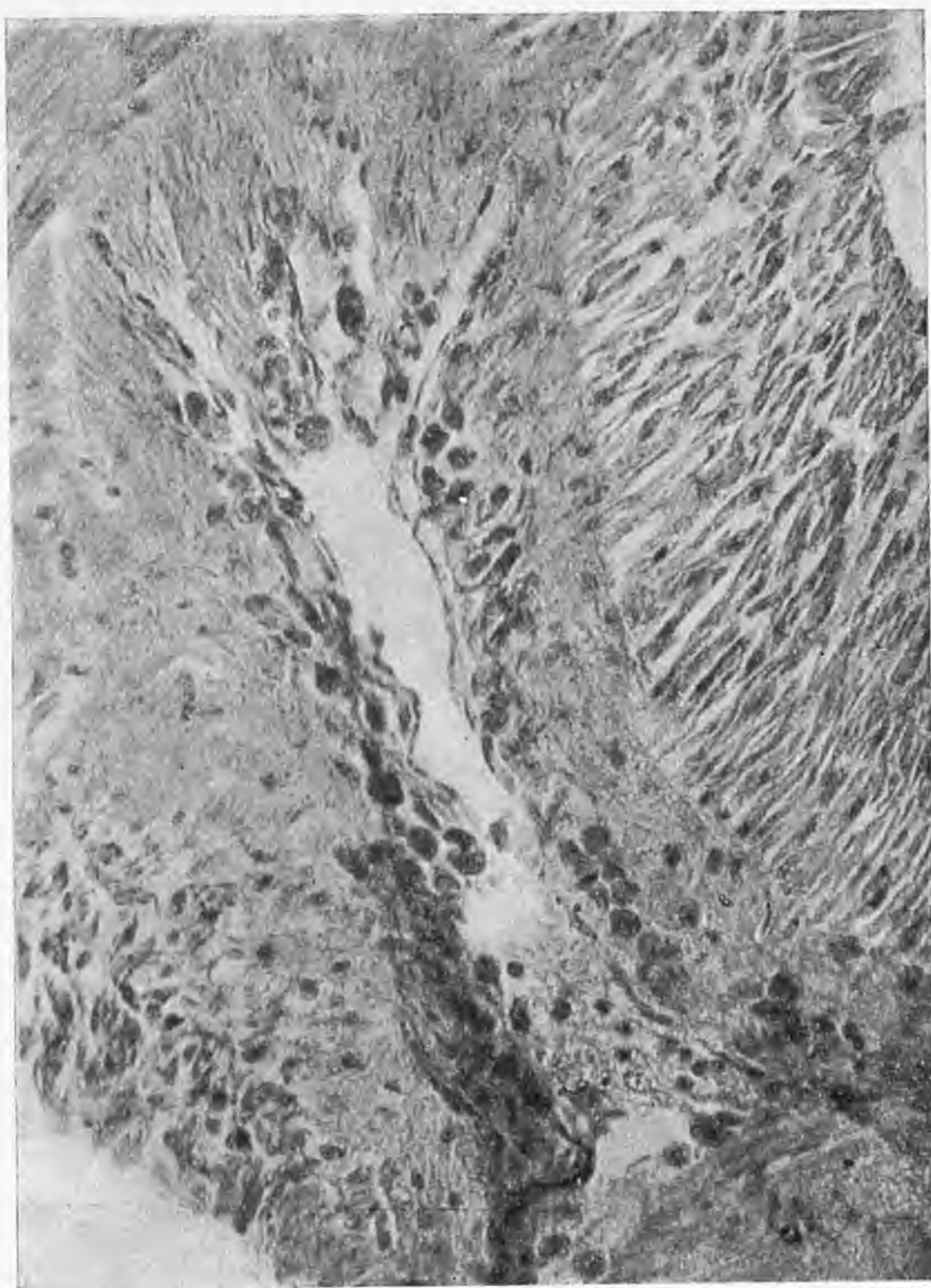



Fig. 5.

Nella figura V vi è un vaso tagliato in sezione longitudinale, e il cui lume solo ad un'estremità è occupato dai globuli rossi; il resto è vuoto ed appiattito. Si notano parimenti le pareti ispessite ed infiltrate dalle stesse cellule istiocitarie, tutt'attorno dei fasci di tessuto connettivo adulto a raggi. In questo punto gli alveoli sono scomparsi.

Il tessuto polmonare attorno all'embolo presenta infiltrazione di cellule monucleate del tipo istiocitario e dei zaffi di tessuto connettivo; gli alveoli sono sensibilmente ridotti (vedi fig. VI, in alto sono nettamente visibili gli zaffi di connettivo e dappertutto vi è accentuata infiltrazione di cellule mononucleate).

A levare il dubbio che le chiazze emorragiche siano state causate dalla maniera con cui l'animale è stato sacrificato (colpo sulla nuca) ho proceduto ad un'altra esperienza.

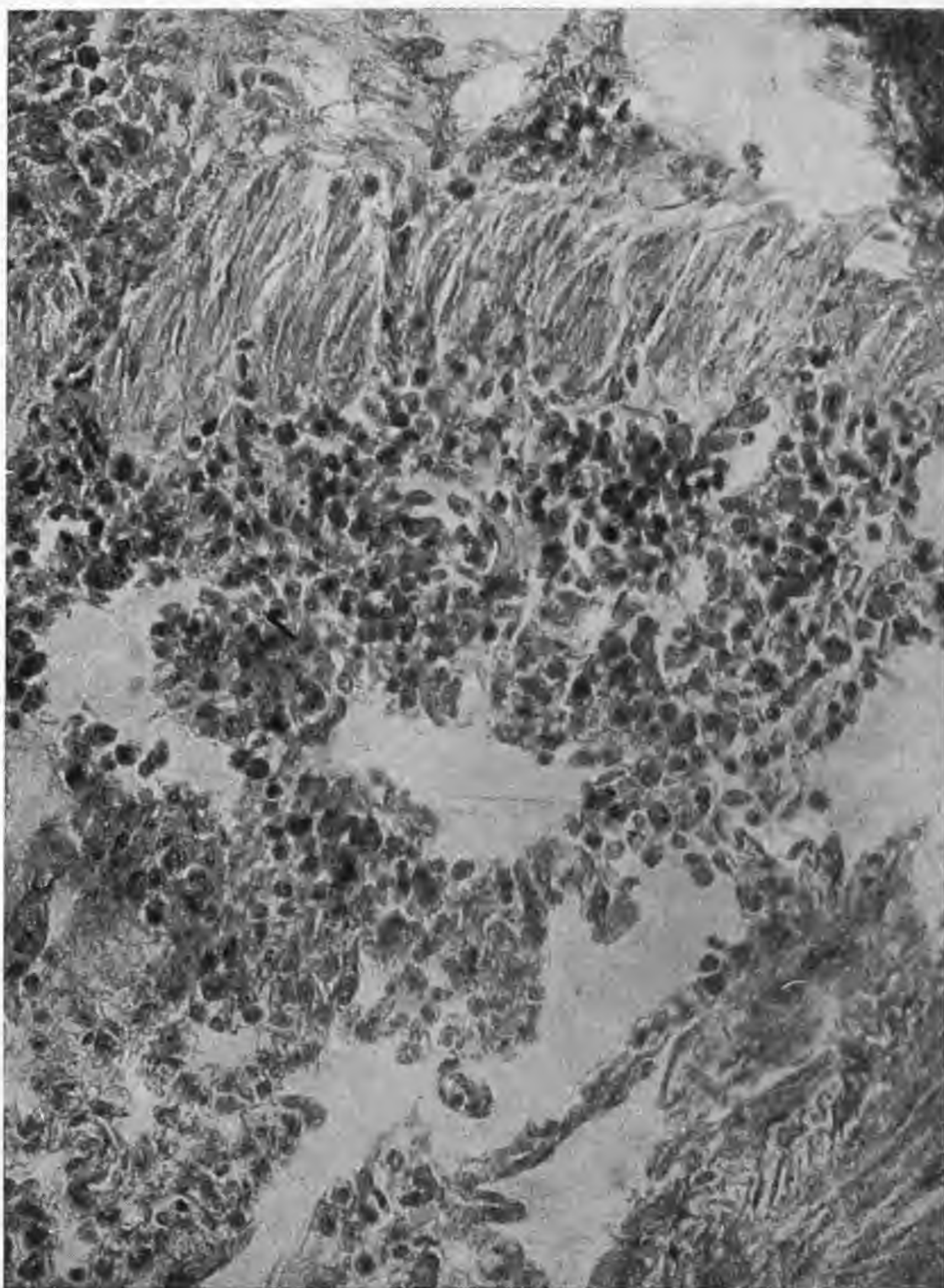



FIG. 6.

IL COLPO SULLA NUCA DEL CONIGLIO NON APPORTA ALTERAZIONI DEL POLMONE.

Ho ucciso un coniglio nuovo con un colpo sulla nuca. All'esame macroscopico del polmone ed a quello microscopico non è apparso alcuno stato anormale nè nel sistema circolatorio, nè nella trama polmonare. I vasi pure contenendo qualche emazia non mostravano in alcun punto nè ingorgo, nè occlusione.

Si è visto come dopo l'occlusione del vaso una forte reazione istiocitaria appariva nelle zone circostanti, e si è visto pure come risultato finale di questa reazione lo sviluppo di connettivo; questi sono i due termini estremi. Mi è sembrato interessante di precisare quando incominciava ad apparire il con-

nettivo, o come vorrebbero Chini e Antoniazzi, quando incominciava la trasformazione del tessuto istiocitario in congiuntivale.

Ho all'uopo preparato due conigli con due successive iniezioni di 2 cc. di gelatina distanziate da 8 giorni.

IL TESSUTO CONGIUNTIVO INCOMINCIA AD APPARIRE AL 21° GIORNO.

Il primo coniglio del peso di 1,780 gr., e che aveva sopportato benissimo le due iniezioni di gelatina è sacrificato il 21° giorno. Peso 2,500 gr. All'Autopsia i polmoni e specialmente il sinistro mostrano molteplici infarti della grandezza d'una lenticchia e di colore grigiastro. Al taglio non oppongono

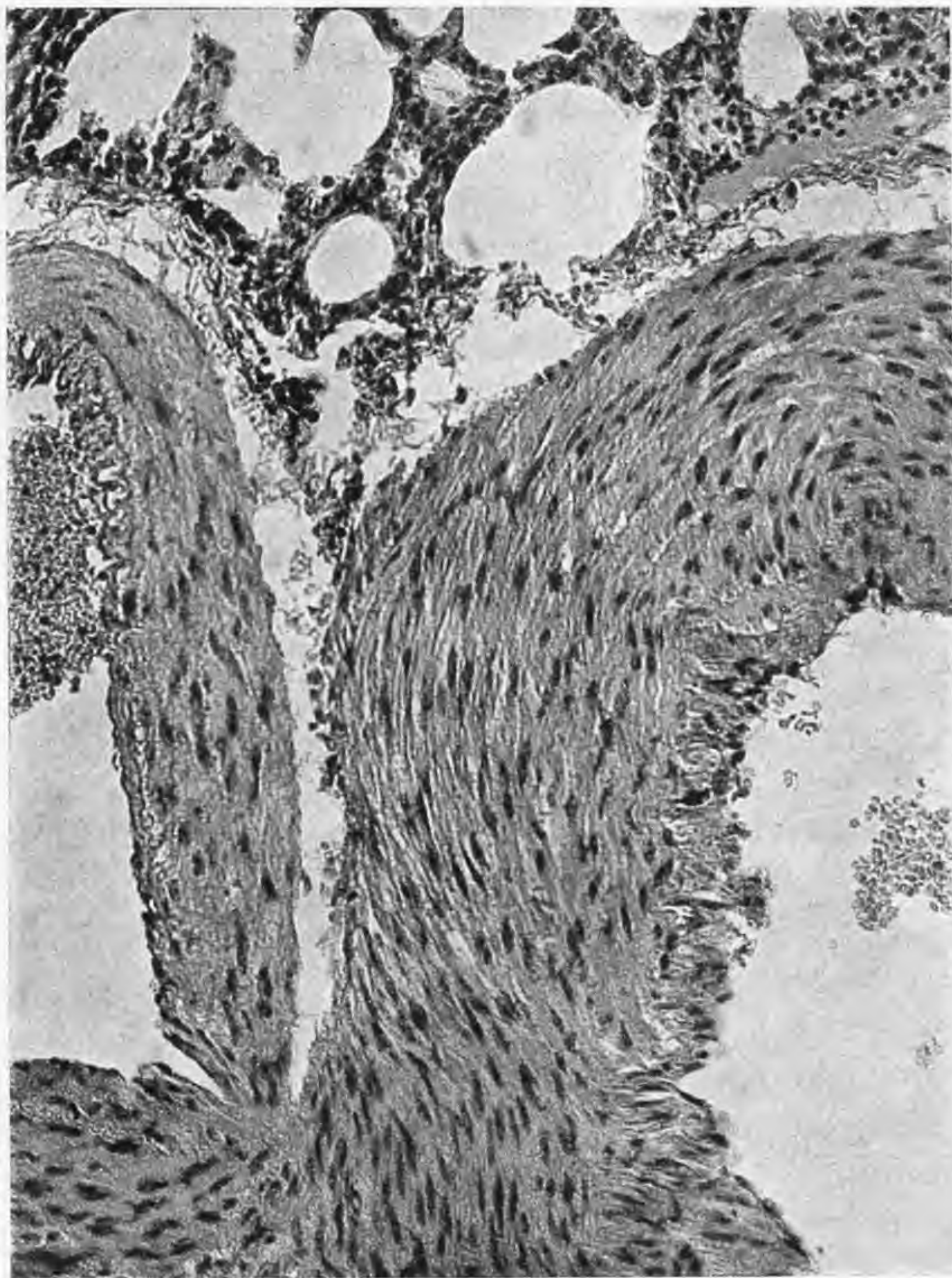



FIG. 7.

una resistenza differente che il tessuto contiguo; il colore è parimente grigiastro e spicca nettamente nel tessuto roseo vicino.

L'esame microscopico mostra: che il tessuto connettivo è diggià in via di produzione. È dalle pareti vasali che esso prende origine circondandole come un manicotto, ed estendendosi a poco a poco al tessuto alveolare delle zone bloccate dall'embolo (vedi fig. VII).

I preparati sono stati allestiti in parte all'Istituto Pasteur di Tunisi, in parte all'Istituto di Patologia generale di Roma, in cui pure sono state prese le microfotografie.

Ringrazio sentitamente il chiarissimo prof. Vernoni ed il dott. Anderson della cortese ospitalità.

Risulta dunque da queste esperienze che:

1) *La gelatina agglutina le emazie, formando degli agglomerati microscopici.*

2) *La gelatina iniettata nelle vene del coniglio provoca l'embolia e se ripetuta l'infarto rosso.*

3) *La gelatina iniettata nelle vene del coniglio provoca la neoformazione di connettivo nei polmoni.*

4) *Il tessuto connettivo appare il 21° giorno e succede alla reazione istiocitaria.*

5) La gelatina per via venosa è innocua; l'embolia e poi la neoformazione di connettivo è compatibile con uno stato florido di salute degli animali, come lo prova il loro notevole aumento di peso.

PARTE CLINICA.

L'innocuità delle iniezioni endovenose di gelatina e la possibilità di agire favorevolmente sulle lesioni tubercolari attraverso la neoformazione di connettivo una volta stabilite, era giustificato che l'esperimento si estendesse all'uomo.

I primi tentativi li ho fatti su di me stesso e sui miei familiari. Ho adoperato la dose minima di 4 cc. di una soluzione al 2,50 %, dose quasi identica a quella usata nei conigli, il cui peso era quaranta volte minore.

Nessuno di noi ha avvertito il più piccolo disturbo.

Esperimento nell'uomo ammalato di tubercolosi polmonare.

L'esperimento nell'uomo affetto da tubercolosi polmonare richiedeva però una più grande prudenza.

L'idea di provocare un embolo e possibilmente anche un infarto in un polmone di già invaso dal processo tubercolare non poteva non intimidire la mano più ferma.

Confesso le emozioni provate durante i primi esperimenti.

Ma il timore di iniettare della gelatina nelle vene di un uomo ammalato di tubercolosi polmonare è veramente giustificato? E quali sono i rischi in cui si potrebbe incorrere?

Le classiche embolie sono differenti dall'embolia sperimentale colla gelatina.

Il ricordo dei pericoli, a cui suole condurre l'embolia polmonare potrebbe far sospettare della gravità dell'embolia provocata a scopo terapeutico, ma la cosa è ben differente.

Le classiche embolie sono gravi perchè o sono formate da grossi coaguli che si staccano dai vasi o dal cuore e vanno ad occludere i grossi tronchi delle arterie polmonari — donde riduzione rapida dell'area respiratoria e fenomeni riflessi — oppure sono costituite da coaguli infettati, come nelle flebiti e negli atti operativi, dell'addome in particolar modo, donde affezioni flogistiche e settiche del polmone.

Nelle adipo-embolie il pericolo non risiede nel polmone ma nel cervello; e nelle aero-embolie risiede nel cervello e nel cuore per la dilatazione acuta del ventricolo destro.

L'occlusione dei vasi polmonari che si determina artificialmente con la gelatina è invece costituita da *emboli ematici, microscopici ed asettici.* Essi non infettano il polmone perchè asettici, non irritano i filetti neuro-vegetativi perchè ematici ed infine non riducono l'area respiratoria perchè pochi e microscopici.

L'esperimento eseguito sopra di me stesso levava, se mai, qualsiasi dubbio.

Vi è identità nel comportamento della gelatina iniettata nell'organismo sano ed in quello malato?

È noto che le reazioni che alle cause morbose oppongono gli animali e l'uomo sono differenti per molteplici ragioni di ordine biologico, che qui non è il caso di rammentare.

Questa differenza è ancora più notevole quando si tratta dell'uomo ammalato.

Nel caso particolare la differenza risiede nel fatto che negli organismi sani l'endotelio dei vasi polmonari è normale, e gli agglomerati ematici possono in gran parte attraversarli, non sostando che momentaneamente o sgretolandosi a poco a poco; *nell'uomo ammalato invece l'endotelio è alterato, l'embolo vi si fissa, si organizza ed occlude definitivamente il vaso.*

Se i vasi occlusi sono pochi le classiche modificazioni circolatorie d'ischemia, avvizzimento e necrosi dei tessuti con ulteriore produzione di connettivo si realizzano nelle migliori condizioni. Qualche volta a causa della stasi, in cui si trovano i tessuti può insorgere l'*infarto*, che però facilmente si riassorbe.

Se invece i vasi occlusi sono molti ne potrebbe conseguire una seria riduzione dell'area respiratoria con relativa anossiemia.

Quindi mentre negli animali e nell'uomo sano di tutti gli emboli, a cui dà luogo l'inizione di gelatina solo pochi riescono a fissarsi e ad occludere i vasi, nell'uomo ammalato l'alterazione dell'endotelio fa sì che un numero più grande di aggruppamenti ematici si fissi sulle pareti vasali e si organizzi occludendone completamente il lume; di questo fatto bisogna tenere gran conto al momento opportuno prima di iniziare una cura.

È ovvio che nelle parti sane del polmone malato gli emboli si comporteranno come nell'animale e nell'uomo sano, cioè traverseranno senza occludere i vasi.

Potrebbe l'iniezione endovenosa di gelatina provocare la formazione di nuovi focolai d'infezione?

Il bacillo di Koch si trova nel sangue se non di tutti, almeno di un buon numero di persone affette di tubercolosi polmonare; è probabile che non vi si trovi nemmeno costantemente, ma vi venga a momenti: scariche di sortita, secondo l'espressione di Sergent.

Ammesso però che l'iniezione di gelatina coincida con uno di questi periodi di sortita, e che perciò si formino degli emboli contenenti bacilli, il

pericolo di nuovi focolai d'infezione non esiste o è ben minimo. In primo luogo perchè gli emboli ematici formati dalla gelatina non si fissano nei vasi dei territori sani del polmone in cui l'endotelio è normale; in secondo luogo perchè anche ammessa la fissazione di un agglomerato ematico, i bacilli ivi contenuti saranno pochi e quindi facilmente verranno fagocitati; in terzo luogo perchè le modificazioni circolatorie che si stabiliscono tutt'attorno all'embolo e la conseguente produzione di connettivo sono condizioni sfavorevoli allo sviluppo ed all'attività dei rari bacilli trasportativi; quindi nulla vi è da temere per la formazione di nuovi focolai d'infezione.

Il ricordo delle embolie per immissione dei prodotti caseosi, dei prodotti di sfacelo dei tessuti, e in cui l'embolo costituisce il centro di nuovi focolai d'infezione non ha nulla da vedere cogli emboli ematici provocati dalla gelatina.

Come si vede adunque la gelatina iniettata nelle vene dell'uomo ammalato di tubercolosi non presenta pericolo di sorta purchè si abbia la più grande prudenza nella scelta dei casi.

Quale deve essere questa scelta?

Indicazioni dell'emboloterapia.

Le indicazioni dell'*emboloterapia* nella tubercolosi polmonare sono relativamente facili a precisare se si terrà conto di due elementi importanti: dell'*attività delle lesioni* e della *loro estensione*.

Quanto più limitate sono le lesioni, quanto più esse sono allo stato di quiescenza tanto migliori saranno i risultati.

La ragione è facile a capirsi.

Il meccanismo d'azione dell'*emboloterapia*, come si è accennato avanti, è fisico perchè vi è occlusione dei vasi che circondano la lesione, ma è anche biologico perchè per le modificazioni circolatorie, che porta nelle regioni colpite, stimola l'organismo e più particolarmente il polmone alla produzione di connettivo.

Si tratta di arginare il male, di elevare una barriera fatta di tessuto connettivo tra le zone alterate dal processo tubercolare e le zone sane.

E poichè il lavoro ed anche il materiale deve essere fornito dall'organismo stesso è facile intuire che il rendimento sarà in rapporto alla richiesta; quanto più *limitata* è la barriera da innalzare tanto più pronta ed efficace sarà l'opera fornita.

Le lesioni limitate di uno o di tutte e due gli apici sono il campo dove si raccolgono i migliori frutti.

Se però le lesioni sono notevolmente estese, tali da superare la capacità lavorativa dell'organismo, questo cede impotente ed impossibilitato allo sforzo; è il caso degli ammalati considerati non più ricuperabili.

La *quiescenza* delle lesioni è pure fattore di buon esito.

Nelle forme acute, evolutive, come anche negli episodi acuti delle forme croniche di tisi cavernosa vi è quasi sempre una zona di congestione attorno alle lesioni primitive; queste congestioni, tanto più se sono aspecifiche, risolvono spesso spontaneamente.

Se s'intervenisse inconsideratamente in questo momento con la produ-

zione di emboli, ci sarebbe da temere che queste zone venissero bloccate, e la loro risoluzione ostacolata.

Oltre a ciò vi è che l'organismo durante i periodi attivi, evolutivi, in cui deve reagire contro i progressi del male, non dispone che di poche risorse difensive; quindi non può rispondere che difficilmente allo stimolo dell'embolo.

Nel periodo di quiescenza invece, in cui ha potuto ripigliare l'energia, ed accrescere i mezzi di difesa, la risposta allo stimolo sarà più pronta, più energica e più facile sarà di arginare il male.

La *quiescenza* e la *limitazione delle lesioni* sono adunque gli elementi fondamentali per l'indicazione dell'*emboloterapia* e permetteranno di ottenere i migliori risultati.

Le forme cliniche, in cui l'emboloterapia può venire applicata appartengono sopratutto alla tubercolosi da *reinfezione;* esse sono:

1) *La tubercolosi nodulare produttiva dell'apice.*

2) *Le broncoalveoliti limitate dell'apice.*

3) *Le lobiti a tipo produttivo.*

4) *Le miliari discrete, fredde.*

5) *La tisi cavernosa, di moderata entità, relativamente recente, ed in periodo di quiescenza.*

La bilateralità delle lesioni apicali tanto produttive che essudative non controindica la metodica, a condizione però che l'estensione sia minima.

Tutte le altre forme più gravi: *le lobiti essudative a focolai broncopneumonici, le pneumoniti caseose, le miliari acute, la tisi da aspirazione broncogena post-cavitaria* sono, in linea generale, controindicate nella pratica *emboloterapica.*

La cura è stata condotta senza mutare, o di poco, le condizioni di vita degli ammalati, quindi in città e in abitazioni, che sovente rammentavano il tugurio. Qualche volta è stato possibile il cambiamento di soggiorno nei dintorni immediati della città.

Tecnica.

Le iniezioni di gelatina si praticano ogni 15 giorni alla dose di 4 cc. della soluzione al 3 % e per via endovenosa.

È prudente che esse siano praticate al letto dall'ammalato, il quale resterà per almeno una mezza giornata in riposo.

Trascorso il periodo iniziale di prova, le iniezioni potranno essere continuate ambulatoriamente, se sono state ben tollerate.

Si suole associare il calcio per via venosa — 5 cc. ogni settimana — e le solite cure sintomatiche.

Si richiede il riposo assoluto da qualsiasi occupazione.

La cura abitualmente procede senza notevoli incidenti. Si sogliono fare da 6 a 12 iniezioni.

Le modificazioni *funzionali, cliniche e radiologiche* dei polmoni nel corso dell'*emboloterapia* sono quasi identiche in tutti gli ammalati e costanti; le riassumiamo in un breve quadro, per evitare inutili ripetizioni:

A — *Modificazioni funzionali.*

Gli ammalati presto avvertono un senso di *euforia*, che è tanto più apprezzata in quanto segue il lungo periodo di astenia.

Hanno l'*impressione di respirare meglio*, senza sentire l'oppressione al torace, senza più dispnea al più piccolo sforzo.

La *temperatura*, e intendo solo delle piccole elevazioni termiche che non sorpassino i 38°, va lentamente abbassandosi finchè ritorna alla normale; la riacquistata normalità della temperatura è confermata dalla sua stabilità anche dopo esercizi muscolari di qualche entità.

Il *peso*, aumenta costantemente e raggiunge quasi sempre limiti di molto superiori a quelli abituali nello stato di salute — da 5 a 15 Kg. — si tratta sempre di aumento delle masse muscolari e non di adipe.

La *tosse* può all'inizio della cura accentuarsi, divenire stizzosa, anche emetica, ma in seguito diminuisce gradualmente per cessare del tutto.

Anche l'*espettorato*, spesso aumenta all'inizio, poi si modifica, diventa più chiaro, meno denso, mucoso, ed infine sparisce.

I *bacilli di Koch*, se erano presenti, spariscono abitualmente col cessare dell'espettorato.

Le *emottisi*, è raro che si ripetano; l'*embololerapia* favorisce l'occlusione dei vasi.

Spariscono pure i *dolori toracici*.

Il *polso*, sempre frequente, ritorna normale e più pieno; così pure la tensione rialza.

B — *Il reperto dell'esame clinico del torace.*

Esso va di pari collo stato generale.

Alla *percussione* si può avere suono normale o smorzato secondo che la lesione e il conseguente processo cicatriziale erano più o meno estesi. Il suono in qualche caso può essere accentuato per l'enfisema vicariante, che è venuto a formarsi, o per il collasso delle pareti alveolari (Costantini).

Ascoltazione: all'inizio della cura si può avere inasprimento dei fatti umidi ed anche estensione dell'area, in cui questi fatti sono percepiti. Ma ciò è solo temporaneo, a mano a mano che diminuisce l'espettorato diminuiscono pure i rantoli delle zone marginali e poi anche quelli delle zone centrali. Nella quasi totalità dei casi si assiste alla scomparsa completa dei fatti umidi. Ritorna il respiro vescicolare, quando normale, quando affievolito o aspro, e ciò in rapporto col tessuto cicatriziale che si è venuto formando. Vengono così realizzate le modificazioni cliniche che il Grancher ha considerato come manifestazioni iniziali della tubercolosi.

L'alterazione della pleura lascia sovente l'ispessimento che modifica sensibilmente il reperto della percussione e dell'ascoltazione del polmone.

Le piccole caverne, a pareti molli, spariscono senza lasciare tracce percettibili all'esame clinico; quelle più vaste, con accentuata infiltrazione del tessuto polmonare circostante, lasciano un più vasto e profondo tessuto cicatriziale, che si manifesta con ipofonesi e respiro soffiante.

C — *Le modificazioni dell'immagine radiologica*

sono in relazione col decorso clinico del male.

Se non vi sono, alterazioni della pleura l'immagine polmonare appare schiarita, oppure al posto delle ombre irregolari a margini sfumati si avranno dei cordoni nastriformi o dei noduli più piccoli ed a margini netti.

Le immagini di cavernucole sovente spariscono, qualche volta lasciano un'ombra più densa di fibrosi.

La compartecipazione della pleura al processo morboso vela quasi sempre l'immagine polmonare e perciò riesce più difficile valutare le modificazioni avvenute.

Dell'esame funzionale del polmone abbiamo ricercato solo la *capacità vitale* per mezzo dello spirometro di Blum.

Nei casi più ordinari di lesioni limitate la capacità, sempre diminuita nel periodo iniziale, ritorna normale; là invece, dove le lesioni erano più estese o bilaterali essa resta al disotto del normale. La diminuita capacità vitale è però perfettamente compatibile con la massima attività lavorativa.

Questo è in brevi cenni il comportamento degli ammalati sottoposti all'*emboloterapia*.

Siccome le modificazioni anatomo-patologiche che si ottengono con questo metodo, si fanno attraverso le reazioni polmonari, che stanno all'origine della neoformazione del connettivo, non è da meravigliarsi che alle volte appaiono manifestazioni generali e focali di tali reazioni; così si spiega l'aumento — soltanto iniziale e temporaneo — della tosse e dell'espettorato, dei dolori toracici e l'allargamento delle zone dei fatti umidi.

Per la stessa ragione la sparizione di ogni sintomo morboso non si potrà avere che dopo un certo periodo di tempo — mai meno di due mesi.

La reazione perifocale del tessuto polmonare è varia ed i limiti di essa non si possono nè prevedere, nè regolare; spesso è minima, altre volte è accentuata; il clinico deve apprezzare e giudicare.

In certi casi è prudente di sospendere o anche di cessare la cura.

La durata della cura è in media di 8 mesi, variando da caso a caso secondo i risultati conseguiti.

Ho tenuto lungo tempo in osservazione gli ammalati, a cui avevo cessato la cura. Alcuni sono stati affetti da malattie intercorrenti e particolarmente dall'influenza; in tutti il decorso è stato normale.

Non ho sin'ora registrato alcuna recidiva; il tempo è breve, ma sufficiente per valutare i risultati ottenuti.

È mia intenzione di riunire in un prossimo lavoro tutti i casi clinici, in cui ho applicato la emboloterapia.

Oggi mi limito di riportare qualche osservazione scelta tra le più dimostrative; basterà, io spero per dare un'idea, di come si passano le cose in pratica:

Vedi le radiografie I, II, III, IV, V, VI, VII, VIII e le relative illustrazioni.

Associazione dell'emboloterapia al pneumotorace artificiale.

Ma non tutti gli ammalati che si presentano alla consultazione portano delle forme iniziali, limitate e quiescenti.

La più grande parte ha di già superata la fase iniziale del male; le le-

sioni, qualunque sia stata la loro origine — forma nodulare produttiva, infiltrato precoce, lobiti — hanno raggiunto lo stadio di escavazione; presentano quindi maggiore gravità.

In questi casi di estese infiltrazioni e di più vaste caverne, l'indicazione più urgente, quella che deve dominare la cura è di espellere i prodotti di sfacelo, che intossicano l'organismo, di ridurre, di far collabire le pareti dell'ulcera che continua a secernere.

Solo i mezzi meccanici permettono di pervenirvi; qualsiasi altro metodo di cura, sia esso a base di sostanze immunitarie o chemioterapiche, non sarà capace di dare risultati tanto pronti ed efficaci.

Senza dubbio è la collassoterapia, ed il pneumotorace in particolar modo, che permette di raggiungere più adeguatamente l'intento.

Io vi ricorro tutte le volte che vi sia necessità e spesso l'associo all'*emboloterapia*.

Nella pratica del pneumotorace le cose non procedono sempre facili e con decorso favorevole. Spesso sorgono delle noie e delle complicazioni che obbligano di smetterlo.

Le eventualità sono le seguenti:

a) il pneumotorace è efficiente;

b) il pneumotorace non è realizzabile per aderenze;

c) il pneumotorace efficiente all'inizio, cessa di agire favorevolmente o non può più essere proseguito; per lo più si tratta di sinfisi pleurica o di bilateralizzazione.

Le reazioni pleuriche meritano trattazione a parte.

Nel primo caso, in cui cioè il pneumotorace è da solo capace di condurre alla guarigione, è superfluo dire che mi astengo da qualsiasi associazione che potrebbe, a giusta ragione, essere giudicata inopportuna.

È nelle altre due eventualità che io son solito d'intervenire con l'emboloterapia, e cioè l'associazione al pneumotorace, se questo è ancora realizzabile, ma inefficiente; la sostituzione ad esso se è stato smesso.

Arriva sovente che gli ammalati sottoposti, alla pratica del pneumotorace vedono scomparire in breve tempo i gravi sintomi morbosi: cessano la febbre, la tosse, i sudori; diminuisce l'espettorato, ritorna l'appetito e l'euforia; si ha insomma la sensazione di una guarigione di già conseguita o prossima a conseguirsi.

Poi senza un'apparente ragione la progressione nella buona via si arresta, e ritorna la temperatura ad elevarsi, ritorna la tosse e l'espettorato, l'appetito si rallenta. Si tratta spesso di bilateralizzazione, ma può pure trattarsi di insufficiente compressione della caverna.

Il pneumotorace benchè non avesse scollato tutto il polmone e avesse lasciato parzialmente compressa la caverna apicale, pure per le modificazioni circolatorie, che aveva apportato, aveva temporaneamente migliorato lo stato generale e locale. Ma l'azione dei prodotti tossici secrecati dalla caverna ritornano a predominare e l'organismo declina nuovamente.

È in questi casi che si suole ricorrere alle sezioni delle aderenze — tutte le volte che ciò sia possibile — o ai vari interventi chirurgici — frenicectomia, apicolisi, toracoplastica —; nel caso di bilateralizzazioni si tenta il pneumotorace bilaterale.

Questi vari interventi sono delicati, mutilanti e non sempre efficienti.

Prima di ricorrere ad essi io applico l'*emboloterapia*.

Un'ultima eventualità è quella in cui si deve cessare il pneumotorace perchè non si riesce più ad introdurre del gas. Ciò avviene particolarmente, da quanto ho potuto rilevare nella mia pratica personale, allor quando vi erano aderenze che si sono dovute staccare; esse si riformano, si estendono ed incollano tutto il polmone.

Per impedire la sinfisi si era consigliato l'*oleotorace*, ma per le reazioni pleuriche che provoca, seguite frequentemente da pio-pneumotorace, ora non si pratica più.

Anche qui l'emboloterapia è di valido ausilio, e sostituita al pneumotorace può spesso risparmiare l'intervento chirurgico.

In tutti questi casi le condizioni di quiescenza e di limitazione delle lesioni devono essere prese sempre, per quanto è possibile, in considerazione se si vuole sperare un esito favorevole.

Gli ammalati di questa categoria sono numerosi.

Riporto solo un'osservazione abbastanza dimostrativa e tale da dare un concetto chiaro sulle possibilità di questo nuovo metodo di cura: vedi le Radiografie IX, X, XI, XII.

Quale sia il valore sperimentale e clinico di questa metodica sarà giudicato da altri.

Siccome non mancheranno le critiche, tengo a chiarire due punti su cui si potrebbe portare la discussione.

Si dirà che in una malattia, come la tubercolosi, in cui le guarigioni o almeno le regressioni spontanee sono facili, la constatazione di un miglioramento, o della guarigione in seguito alla applicazione di un nuovo metodo di cura, dovrebbe lasciare guardinghi nel concludere, perchè non vada attribuito a tal metodo ciò che può essere un fatto naturale, spontaneo.

Ciò è esatto; ed io convengo che la guarigione spontanea della tubercolosi polmonare non può essere revocata in dubbio; vi sono guarigioni non solo delle forme recenti, ma anche delle forme croniche con ulcerazioni; ognuno può ricordare in proposito le proprie osservazioni.

Per intenderci; io con la più gran parte degli AA. considero come guarigione della tubercolosi la cicatrizzazione delle lesioni con la scomparsa duratura dei sintomi clinici e con modificazioni radiologiche tendenti alla fibrosi; la risoluzione c'è, ma è rarissima.

Così intese, le guarigioni spontanee esistono ma non sono frequenti.

Se la lotta contro la tubercolosi che dappertutto animosamente si combatte dovesse basarsi sulla guarigione spontanea, ben miseri risultati ci sarebbe da aspettarsi.

Nè sono da considerare come guariti spontaneamente gli ammalati che hanno fatto un soggiorno in sanatorio, perchè il sanatorio va considerato come metodo importante di cura della tubercolosi per il riposo, a cui sono assoggettati gli ammalati e per lo stimolo che deriva dal cambiamento di clima e del clima di montagna in particolar modo.

La vera guarigione spontanea dovrebbe effettuarsi immutate restando le condizioni di vita e di ambiente degli ammalati. Ora queste guarigioni, e specialmente se la malattia è pervenuta ad un grado in cui vi è presenza di bacilli di Koch nell'espettorato, sono dubbie, o, in ogni modo rare.

Ciò conoscono bene i tisiologi, i quali inviano al più presto gli ammalati in sanatorio, e con ciò mostrano evidentemente la loro poco fiducia nella guarigione spontanea.

Affermando ciò non sono per nulla in contraddizione con quanto ho detto precedentemente nella parte sperimentale sulla guarigione spontanea della tubercolosi.

Guarisce spesso e spontaneamente colui che è affetto da *tubercolosi-infezione*, in cui mancano i sintomi clinici, o se esistono sono minimi e vanno confusi facilmente con altre malattie benigne, con la influenza sopratutto.

Nei nostri ammalati invece, si tratta della *tubercolosi-malattia*, la quale ha preso il sopravvento sull'organismo e si manifesta con sintomi spesse volte gravi.

Ma in questi ammalati potrebbe anche trattarsi di uno degli abituali periodi di sosta della tubercolosi, soste che a volte possono protrarsi a lungo e che hanno tutte le apparenze della guarigione.

La possibilità di una sosta in tutti gli ammalati e in concidenza col trattamento, e inverosimile. E poi nelle soste sogliono regredire le reazioni perifocali e con esse anche le manifestazioni generali del male, ma i focolai centrali restano ed i segni clinici desunti dallo stato anatomico come pure i segni radiologici, non mutano.

Nei nostri ammalati invece si è avuta la scomparsa dei focolai centrali. come lo dimostra l'indagine clinica e radiologica; la cosa quindi è ben diversa.

Nè questa scomparsa si sarebbe ottenuta spontaneamente, nella stessa atmosfera familiare, che aveva favorito il sorgere e lo sviluppo del male.

L'altro punto da chiarire si riferisce all'associazione dell'*emboloterapia* col pneumotorace.

Nell'associazione di due metodi di cura, di cui uno è noto per la sua efficacia, il merito dell'esito favorevole, si dirà, deve essere attribuito a quest'ultimo.

Apparentemente è così, ma la realtà è diversa e le condizioni in cui ho operato comportano un altro apprezzamento.

Come si è accennato più avanti nella pratica del pneumotorace bisogna distinguere i casi in cui la compressione del polmone è efficiente e da sola può condurre alla guarigione, dagli altri, in cui la sola compressione non basta ed in cui perciò è necessaria l'associazione di un altro metodo di cura.

Gli ammalati della prima categoria malauguratamente sono pochi.

La speranza che il pneumotorace bastasse da solo a portare la guarigione ne aveva consigliato la pratica ovunque, anche in città, anche nell'ambiente familiare, affermandosi che il buon esito dipendeva più dall'abilità dell'operatore, che dal luogo in cui veniva applicato.

Gli scarsi risultati ottenuti hanno convinto del contrario, e cioè che il pneumotorace non era capace, o raramente, di condurre da solo alla guarigione e che era necessario associarvi altri metodi di cura.

La cura d'aria e di riposo è stata riconosciuta la più efficace e si sono inviati gli ammalati in sanatorio.

Là i risultati sono stati migliori ma non ancora eccellenti.

Arni nel sanatorio di Barmelweid ha constatato che su 1650 ammalati il pneumotorace trovava indicazione in 250; di questi hanno potuto seguire

la cura regolare 190; gli altri a causa di aderenze pleurali sono stati esclusi, e dopo 11 anni di cura solo 85 ne sopravvivevano: dunque 85 su 1650; evidentemente non sono molti.

Le migliori statistiche danno risultati favorevoli nel 50 %.

La sorte degli altri restanti è nota.

La maggior parte è abbandonata al fatale destino; qualcuno è sottoposto ai vari interventi chirurgici e anche al pneumotorace bilaterale.

Anche qui qualche buon risultato è stato ottenuto; ma questi sono metodi di cura eccezionali, che non possono essere generalizzati alla gran massa dei pazienti.

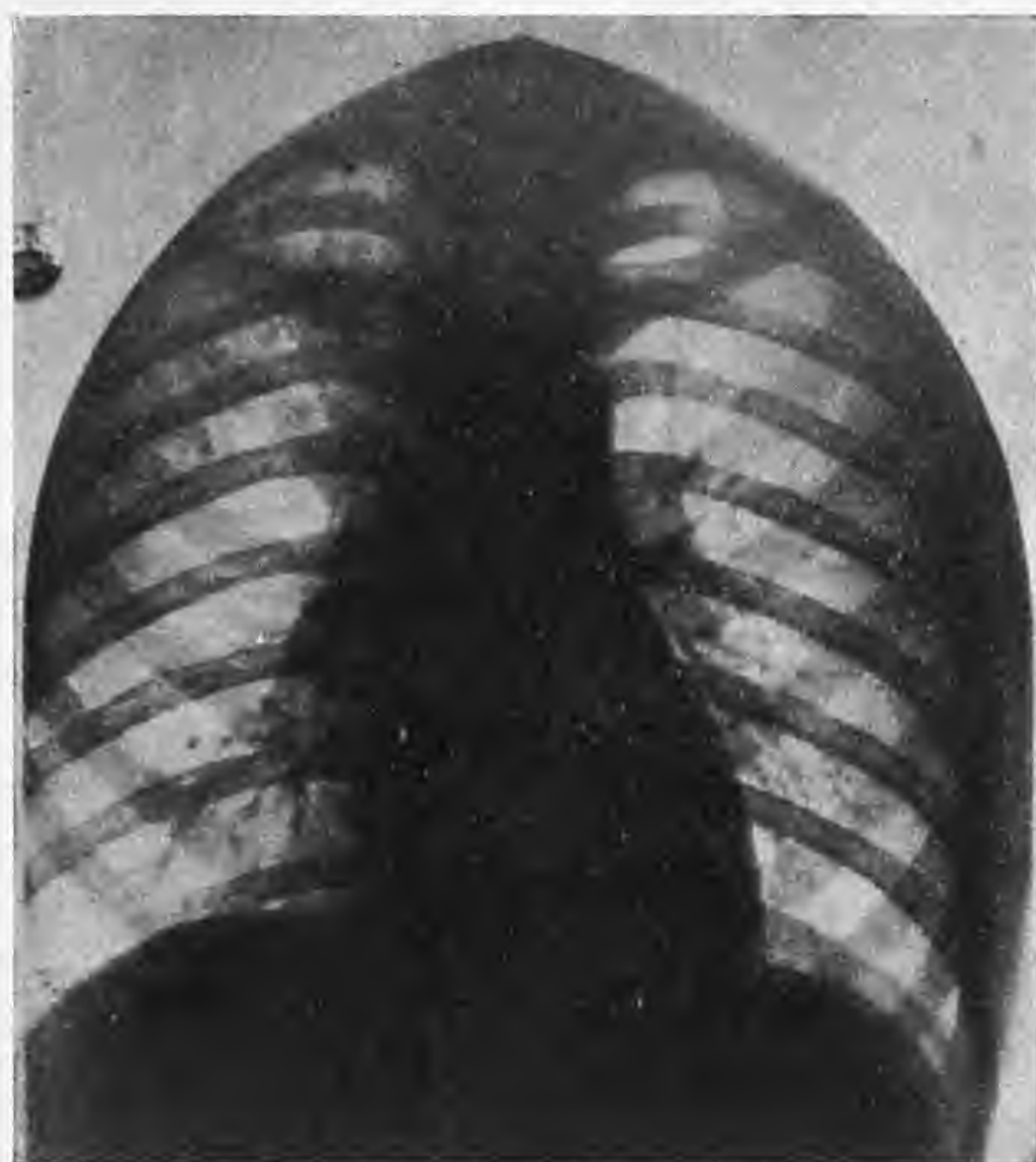
Quindi nè la possibilità della guarigione spontanea, nè la associazione del pneumotorace può levare nei nostri ammalati il merito all'*emboloterapia*.

CONCLUDO.

1) La gelatina iniettata nelle vene degli animali da esperimento provoca l'embolia polmonare e la neoformazione di tessuto connettivo.

2) Poichè la guarigione della tubercolosi polmonare si fa attraverso la neoformazione di tessuto connettivo, gli ammalati affetti da questa malattia dovrebbero essere favorevolmente influenzati dall'embolia provocata colla iniezione endovenosa di gelatina.

3) L'esperimento nel campo clinico ha confermato questa deduzione logica; gli ammalati con *lesioni limitate e quiescenti* guariscono nella grande maggioranza con questo metodo di cura, a cui ho dato il nome di *emboloterapia;* quelli con lesioni più gravi, con ulcerazioni vaste, guariscono pure se vi si associa la collassoterapia.

4) L'emboloterapia è un mezzo semplice, razionale ed efficace di cura della tubercolosi; il suo interesse starebbe in questo, che può essere praticata favorevolmente nello stesso ambiente familiare senza portare grandi perturbazioni economiche nelle famiglie. È ben inteso che i risultati saranno tanto migliori quanto più sarà possibile realizzarla in un clima igienicamente adatto.

RADIOGR. I.

RADIOGR. I. — T. N., di anni 16, studente.
Radiografia del 24 aprile 1934, dopo due mesi dall'inizio del male.

La regione apicale destra si presenta poco trasparente, leggermente velata; si nota inoltre un'immagine anulare di difficile interpretazione radiologica; nella regione sottoclavicolare si vedono numerosi noduli più o meno confluenti, a contorni sfumati, con aspetto di marmorizzazione.

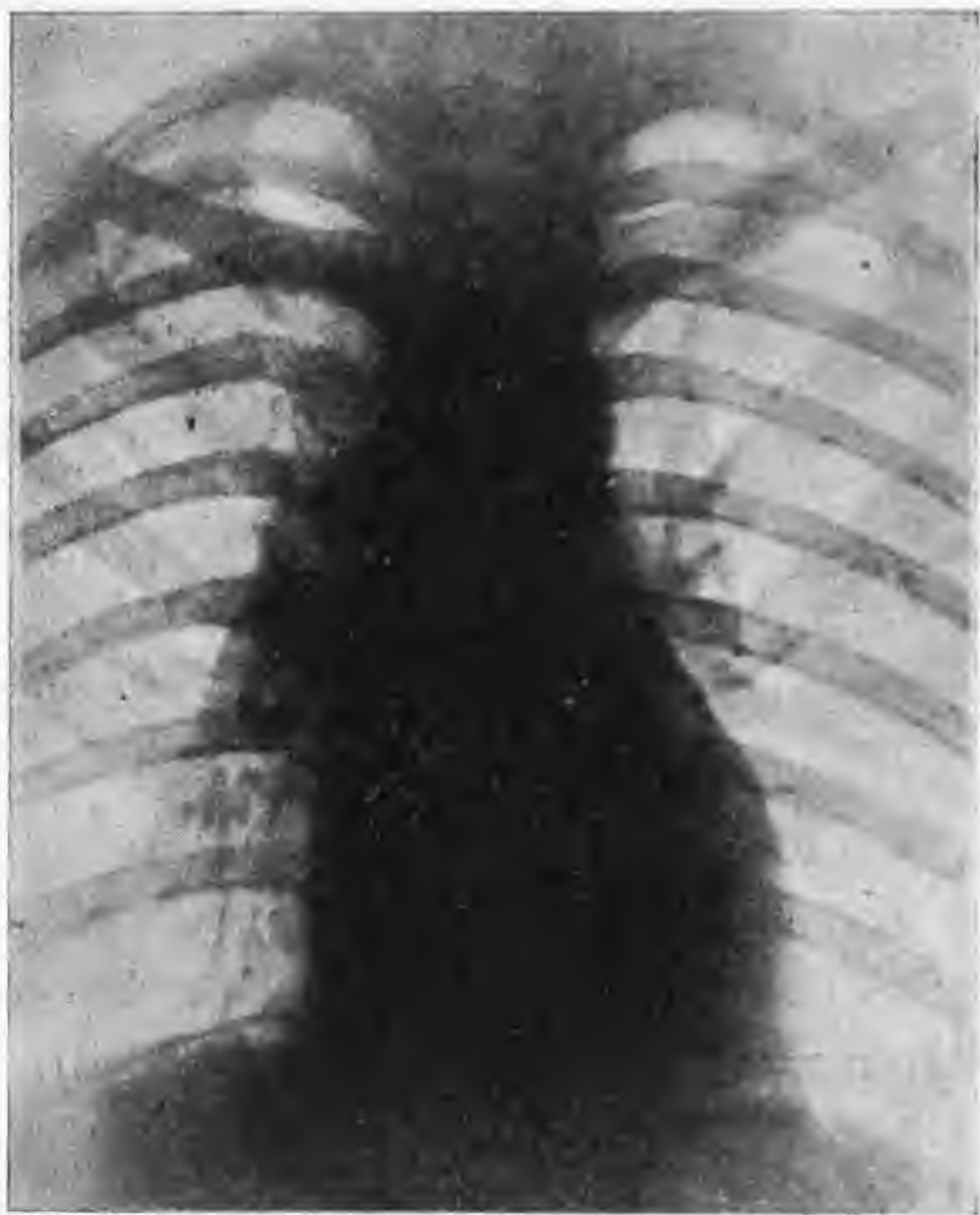
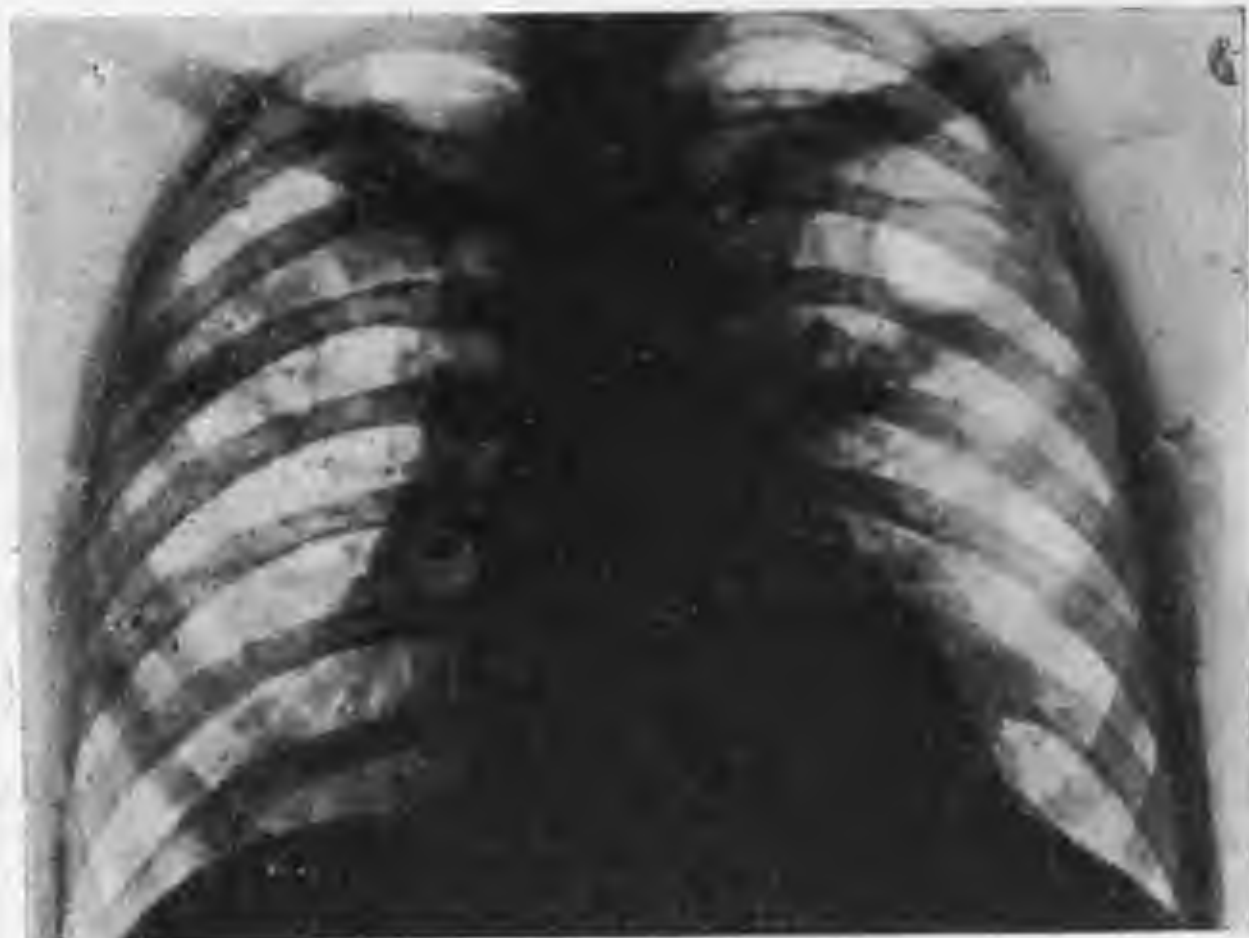
Genitori sani; inizio subdolo per strapazzo intellettuale; astenia, anemia, poca tosse, poco espettorato; B. K. negativo; polso 70, peso 52 Kg.; temperatura 38° dopo mezz'ora di passeggio, normale a riposo.

Rantoli fini sottocrepitanti nella fossa sottospinosa destra.

Emboloterapia. La cura va praticata in città, nel domicilio dell'ammalato. Eccessivi calori estivi mal sopportati (spesso la temp. sale a 44° all'ombra).

Radiogr. II. — Lo stesso caso.

Radiogramma dopo 8 mesi di cura (15-1-1935).

Il campo del polmone destro è schiarito — residua un certo rinforzo del disegno ilare e polmonare; si notano delle striscie trasversali di fibrosi — l'immagine anulare si trova notevolmente ingrandita.

Radiogr. II.

Radiogr. III.

Euforia, scomparsa della tosse e dell'espettorato. Peso 65 Kg., polso 70.

Scompaiono i fatti umidi all'apice destro.

Tenendo conto dello stato generale e dell'esame clinico, l'immagine anulare la mettiamo in relazione colla pleura.

In marzo è stato colpito da influenza, presenza di rantoli a grosse bolle all'apice, anche anteriormente. Dopo 20 giorni tutto ritorna allo stato normale.

Radiogr. III. — Vel. Sal., di anni 17, macellaio.

Radiologia del 25 maggio 1934, dopo un mese dall'inizio apparente.

Nella regione sottoclaveare bilateralmente si nota uno stato infiltrativo a carattere prevalentemente essudativo; nel campo delle infiltrazioni si scorgono numerose immagini anulari, due delle quali hanno a sinistra notevoli dimensioni (di una nocciola e di una grossa noce).

Genitori sani, niente nei precedenti. Anoressia, dimagramento, tosse, emottisi, espettorato (30 gr.). BK. positivo, temp. 37, polso 80, peso 48 Kg.

È molto agitato perchè teme molto.

Leggera ipofonesi ai due apici, rantoli fini crepitanti, più numerosi a sinistra.

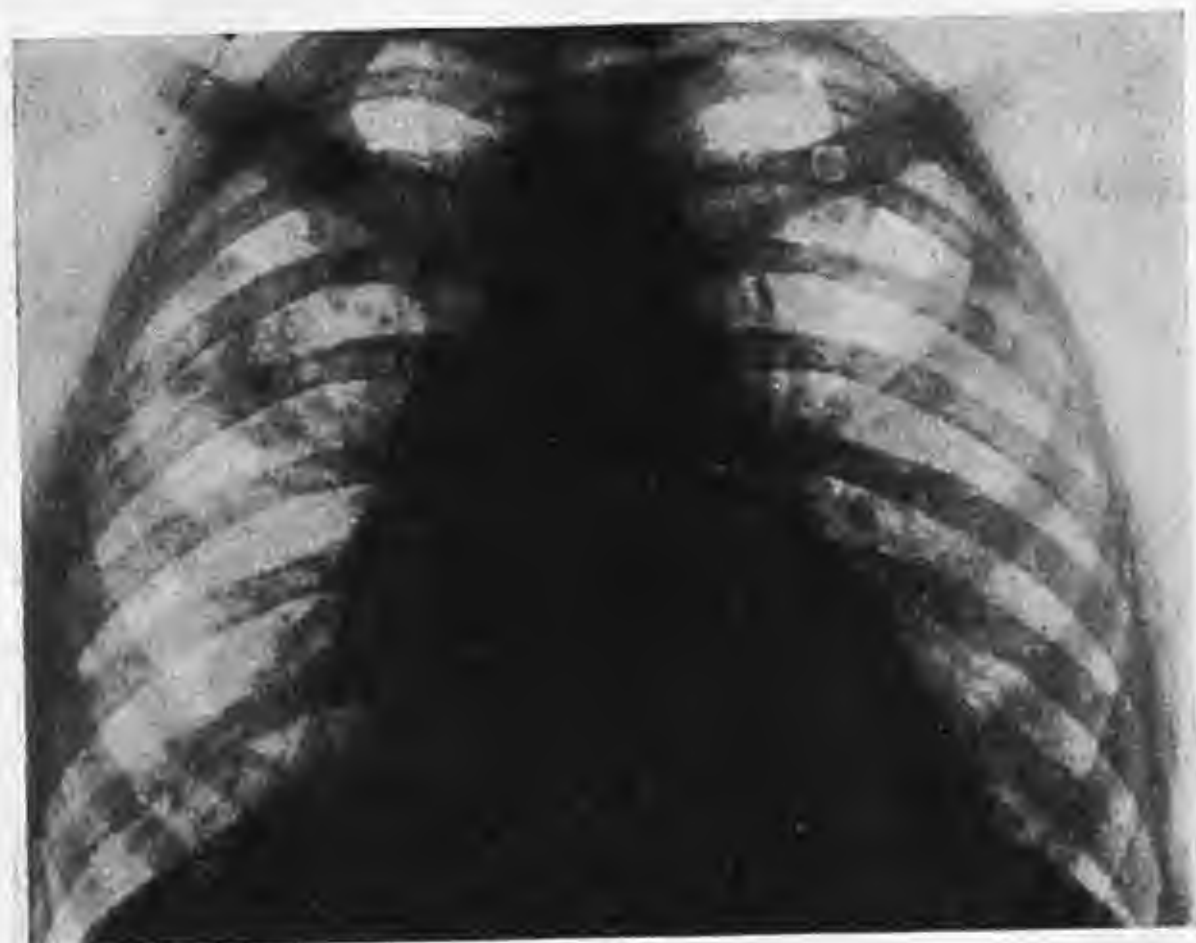
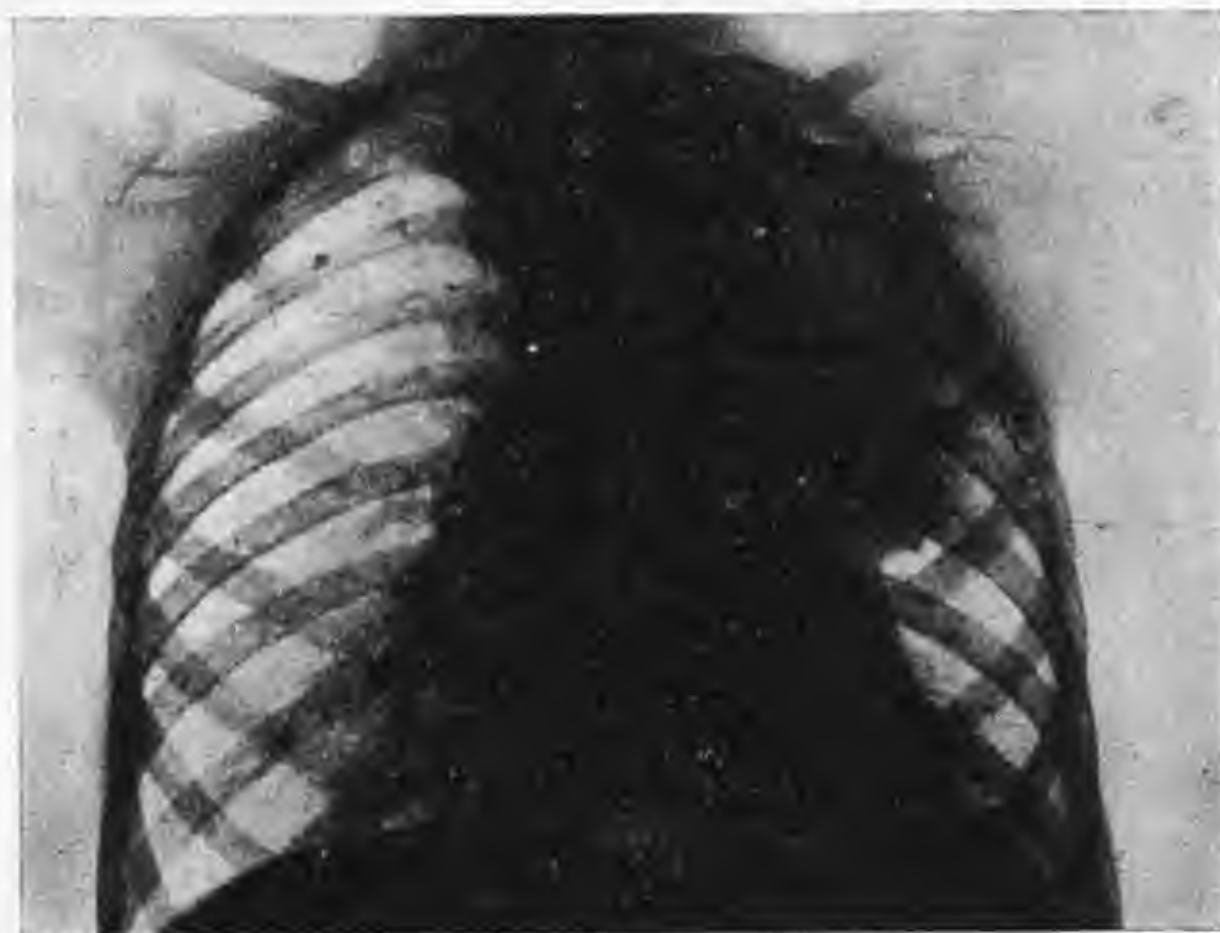
Radiogr. IV. — Lo stesso caso. Pratico *l'emboloterapia.*

Radiogramma del 30 ottobre 1934.

La nuova indagine mostra netto miglioramento delle condizioni polmonari di sinistra ove non si scorgono più le immagini cavitarie prima descritte.

A destra nel campo polmonare medio non si scorgono più le immagini cavitarie, ma esistono numerosi noduli di varie dimensioni a contorni piuttosto netti da far pensare ad una fibrificazione.

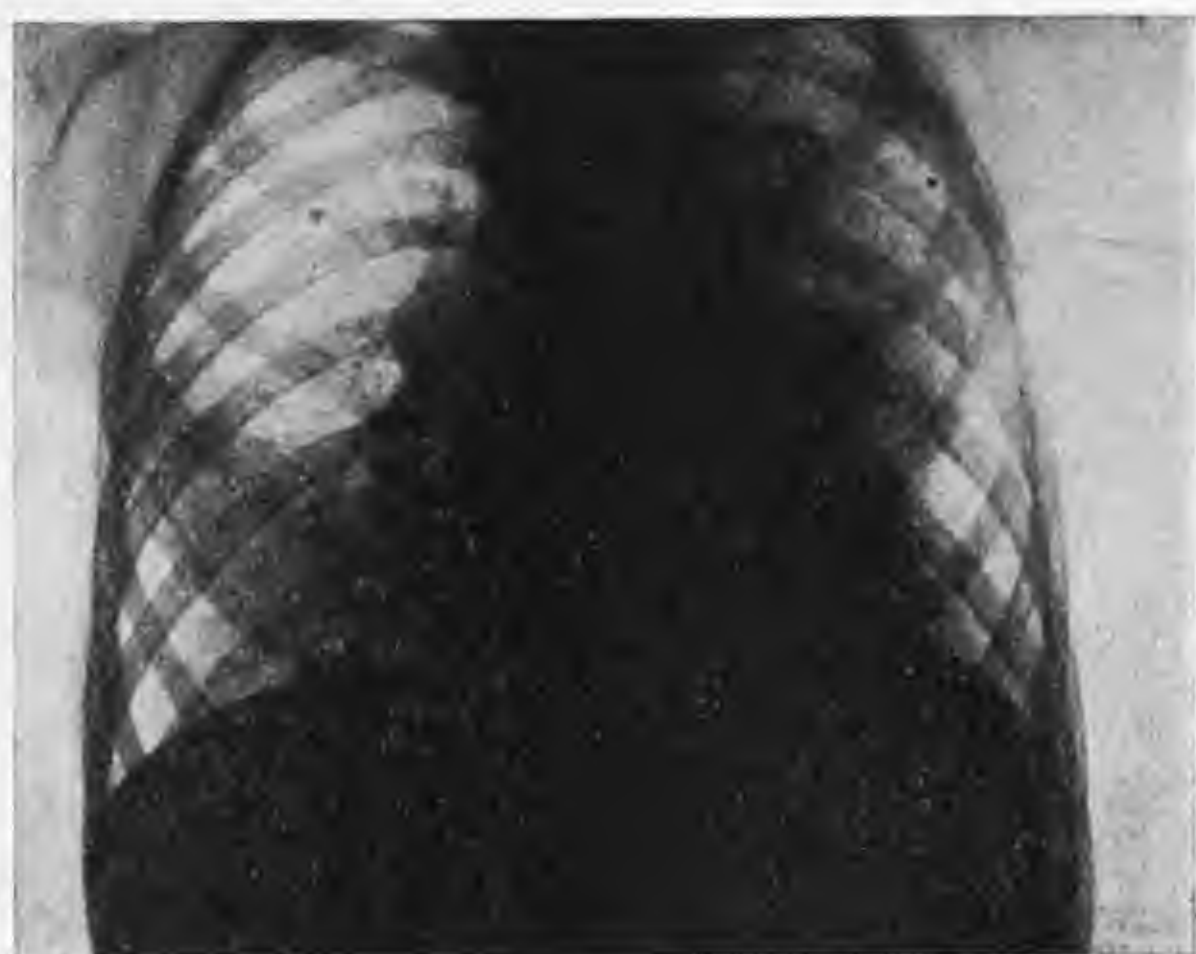
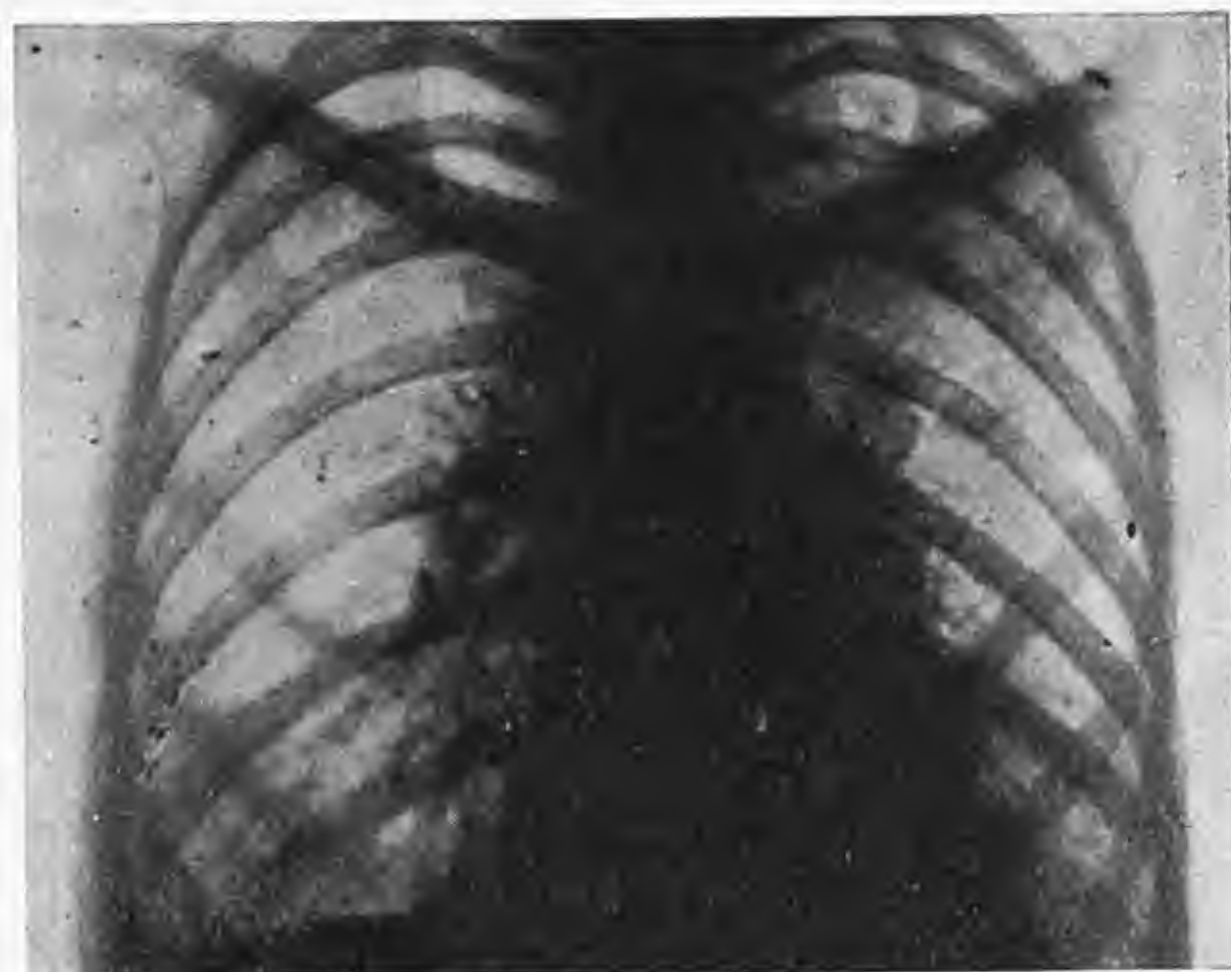
Il miglioramento si delinea subito dopo cominciata la cura. Ritorna l'appetito, sparisce gradualmente la tosse e l'espettorato. BK. *negativo.*

Peso 59 Kg.

RADIOGR. IV.

RADIOGR. V.

Suono normale alla percussione, all'ascoltazione non si sente più nulla di anormale. Dopo 8 mesi ritorna al lavoro.

RADIOGR. V. — Mohamed ben Abdelkader, di anni 10. Lobite a tipo produttivo.

Radio del giugno 1934.

La metà superiore del polmone sinistro è fortemente oscurata. Si nota l'erosione superiormente di un tratto della terza costa.

RADIOGR. VI.

RADIOGR. VII.

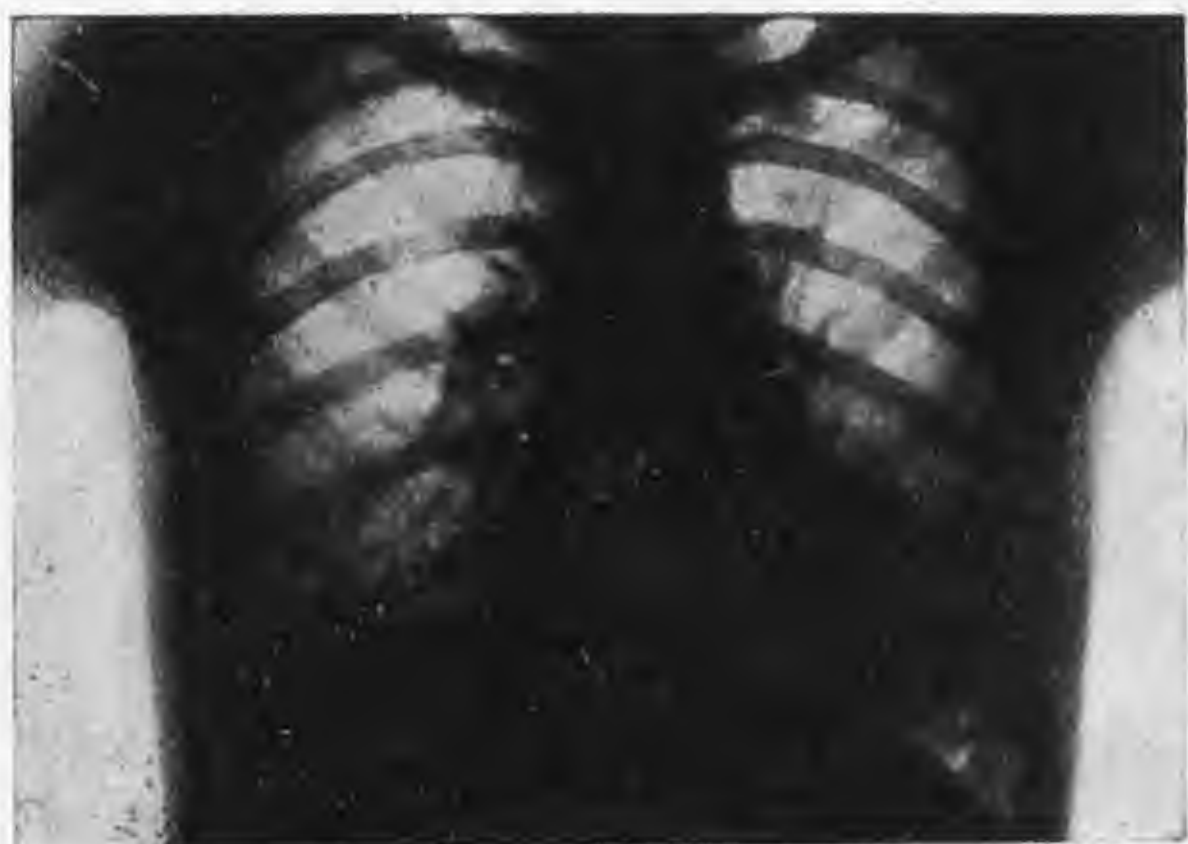
In novembre 1933 il bambino fu colpito da infezione, diagnosticata influenza, con complicazione broncopolmonare. Quest'infezione è durata due mesi e guarì apparentemente, ma l'amm. è rimasto anemizzato e sempre stanco, con forte bisogno di stare sdraiato.

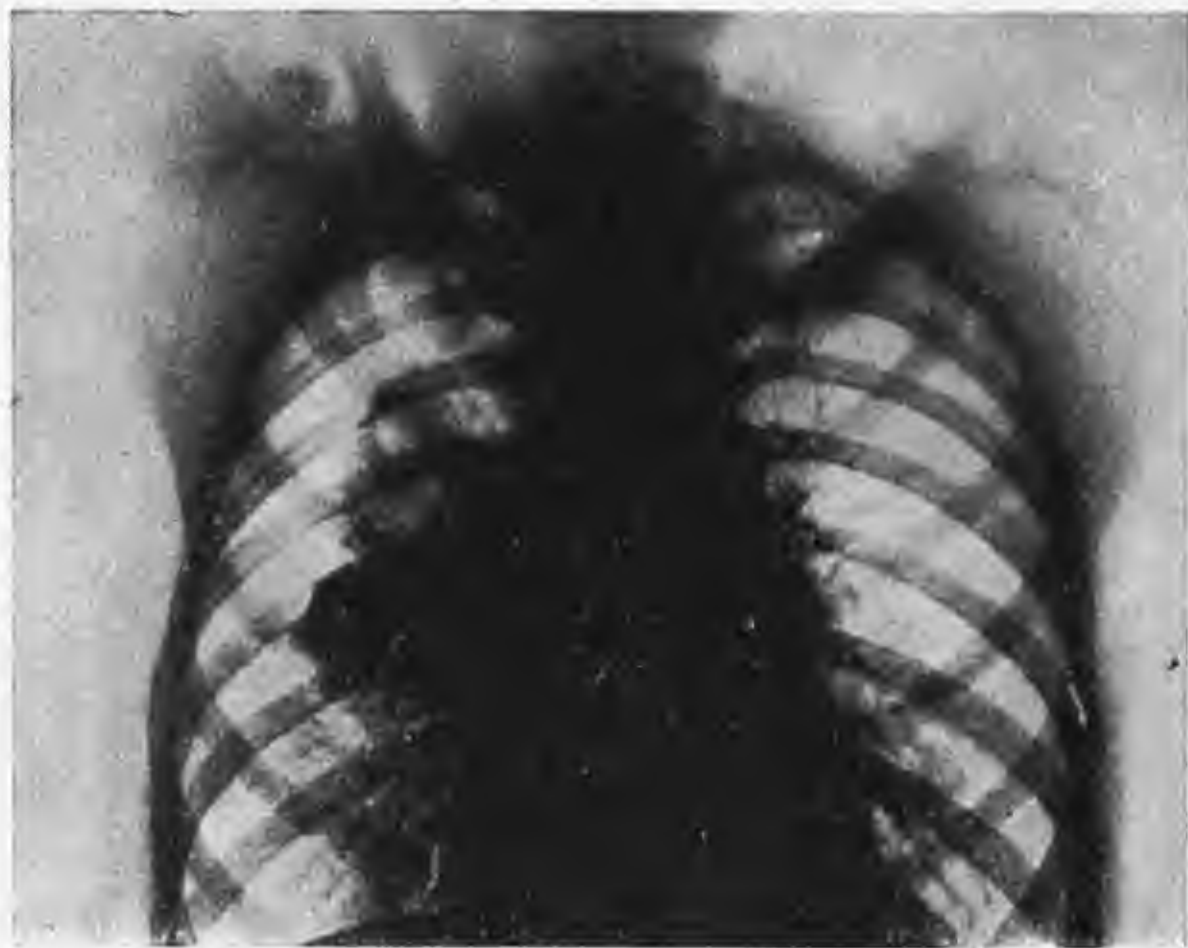
In febbraio 1934 compaiono tumefazioni al collo, al torace ed alla fronte. Sono ascessi freddi, che si aprono e si ulcerano.

Il bambino deperisce, tossisce senza espettorare, ha qualche rialzo termico (37,5-38).

La ricerca del BK. è impossibile per mancanza di espettorato e perchè l'amm. si rifiuta al sondaggio gastrico. Wassermann negativa.

Ipofonesi alla metà superiore dell'emitorace sinistro; qualche rantolo, qualche sfregamento.

Radiogr. VI. — Lo stesso caso.
Embololerapia. — Radiogramma dell'11 dicembre 1934.
Il campo polmonare è rischiarato, si notano strisce leggermente opacate; a destra nella metà inferiore del campo polmonare si nota un'opacità non uniforme di aspetto triangolare, a cui però clinicamente non corrisponde nessun segno.
L'erosione della terza costa è tutt'ora evidente.
Stato generale ottimo. Tosse e febbre scomparse, si nutrisce bene.
Scomparsi i fatti umidi.
Luglio 1935. Ha fatto altri ascessi freddi, sia d'origine ossea, sia d'origine glandolare, ed è riuscito a cicatrizzarli tutti. Della lesione polmonare più nessun segno clinico.

Radiogr. VIII. Radiogr. IX.

Radiogr. VII. — Gius. Ven., di anni 19, sarta.
Radiogramma dell'8 novembre 1934, un mese dopo un'emottisi primo segno apparente.
La trama polmonare e ilare sono fortemente accentuate e disorganizzate bilateralmente. Nella regione apicale sin. si vedono immagini nodulari a contorni sfumati; nella regione sottoclaveare dello stesso lato, opacità a bande, che si portano verso il margine

Radiogr. X. Radiogr. XI.

polmonare. L'opacità è in parte costituita da strie e in parte da noduli. Nella regione sottoclaveare destra si nota un nodulo opaco della dimensione di un cece tenuamente opaco
Genitori sani, precedenti adenopatie. Notevole dimagramento, dispepsia, tosse espettorato denso (60 gr.); BK. positivo, temp. 37,5. Polso 90, ipotensione, all'ospedale coloniale italiano si tenta di creare il pneumotorace, che però non riesce.
Rantoli fini crepitanti all'apice sinistro. A destra rantoli bollari. Peso 51 Kg.

Radiogr. VIII. — Lo stesso caso. Pneumotorace irrealizzabile.
Radiogramma del 15 aprile 1935.

Emboloterapia. — Malgrado le pessime condizioni igieniche e sopratutto di abitazione, un miglioramento sensibile e progressivo si manifesta. Cessa la tosse e l'espettorato, tanto che non riesce possibile ripetere la ricerca del BK. Ritorna l'appetito, la digestione è facile, dopo 5 mesi il peso è di 65 Kg. 500. Polso 70, tensione normale all'ascoltazione, scompaiono i fatti umidi.

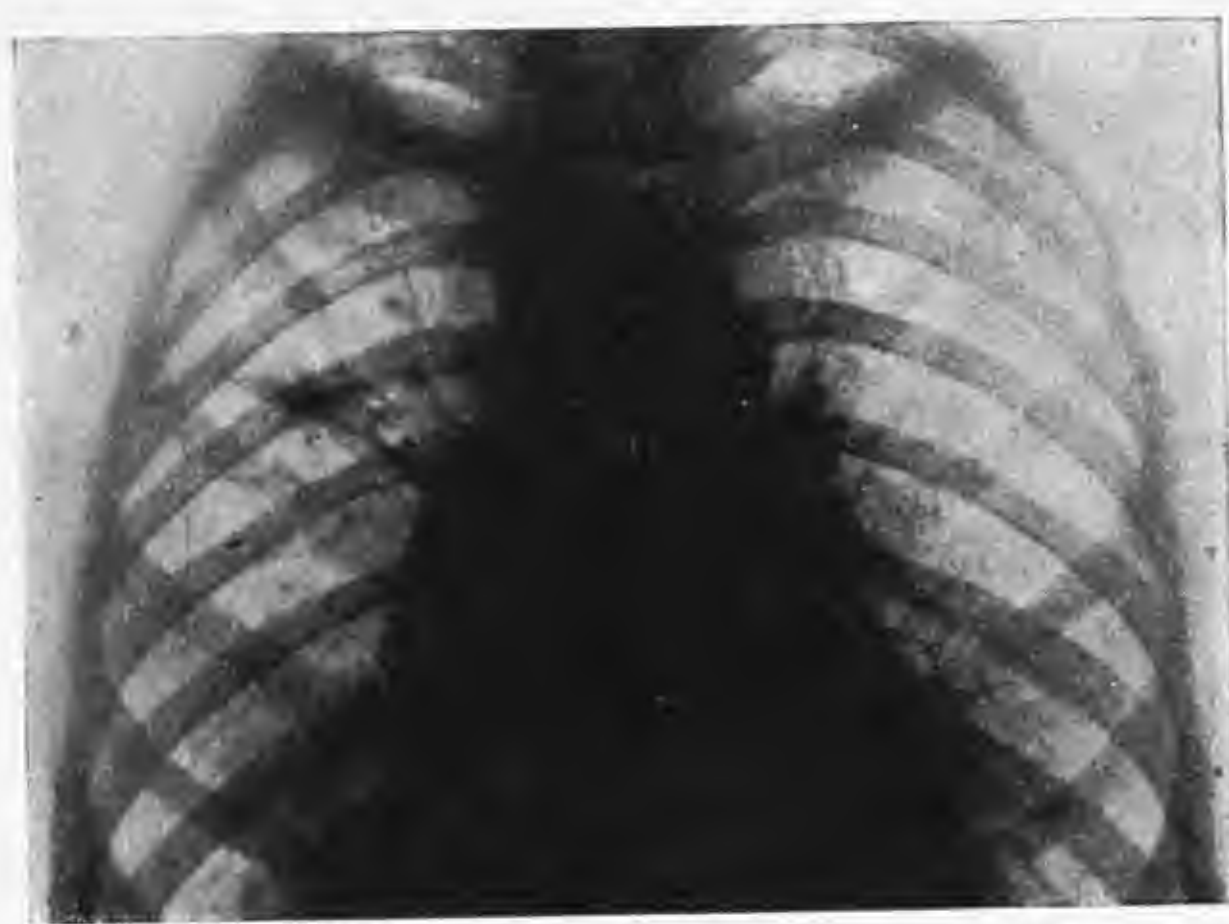
Uscendo dall'ospedale era stata notata per l'invio in Sanatorio. A mia insaputa e malgrado la conseguita scomparsa di tutti i sintomi morbosi, nel mese di aprile, essendo stata chiamata, parte per il Sanatorio di Palermo, dove appena entrata è stata fatta una radiografia.

Il prof. Fici ha avuto la cortesia d'inviarmene copia.

In essa si nota che le condizioni sono notevolmente cambiate; disegno polmonare quasi normale, persiste solo nella regione sottoclaveare destra qualche striscia di sclerosi.

Radiogr. IX. — Ar. Franc., di anni 17, studente.

Radiogramma del 22 luglio 1933; un mese dall'inizio del male.

La metà superiore del polmone destro è oscurata da macchie confluenti, a contorni sfumati; velatura alla regione apicale sinistra.

Radiogr. XII.

Inizia con emottisi, tosse moderata, temp. 38-38,5. BK. assente, peso 51 Kg.

Ipofonesi all'apice destro, scomparsa del murmure vescicolare, respiro soffiante, qualche raro rantolo.

Stato generale malandato.

Radiogr. X. — Lo stesso caso.

Radio del 25 agosto 1933.

Pratico il pneumotorace. La temperatura scende al normale.

Vi è ripresa dell'appetito, stato generale migliorato di molto.

Radiogr. XI. — Lo stesso caso.

Radiogramma del 7 dicembre 1933.

Il polmone si è riespanso e mostra la primitiva opacità più addensata verso la parte media del campo polmonare. Per forza maggiore il pneumotorace è stato interrotto durante due mesi; allorquando lo riprendo non è stato più possibile l'introduzione del gas.

L'ammalato torna a deperire; ricompare la febbre, la tosse ed il solito corredo di fenomeni tossici.

Radiogr. XII. — Lo stesso caso.

Emboloterapia. — Radiogramma del 14 novembre 1934.

Il polmone appare notevolmente rischiarato, si notano dei fasci di fibrosi alla parte superiore del polmone destro e specialmente all'interlobo; dei fasci di sclerosi si notano pure all'apice del polmone sinistro.

Stato generale ottimo. Peso 64 Kg.

RIASSUNTO.

L'A. partendo dalla nozione che il processo di guarigione della tubercolosi polmonare si fa generalmente per cicatrizzazione attraverso la neoformazione di tessuto connettivo, ha cercato di provocare artificialmente questo processo.

In una prima fase sperimentale delle ricerche ha iniettato della *gelatina* nelle vene dei conigli.

Questa sostanza agglomera i *globuli rossi* e produce *embolia polmonare*, la quale a sua volta determina *reazione locale del polmone, con afflusso di cellule a tipo istiocitario e neoformazione di tessuto connettivo* (vedi le microfotografie).

Nella seconda fase delle ricerche ha trasportato il metodo nel campo clinico, provocando parimenti *embolia, reazione polmonare e neoformazione di connettivo*.

Queste modificazioni nella trama del polmone determinano un'azione terapeutica nettamente favorevole negli ammalati di tubercolosi polmonare.

L'A. riporta qualche osservazione scelta tra le più caratteristiche (vedi le radiografie).

Egli fa notare infine che questo metodo, a cui dà il nome di *Embolo-terapia*, non presenta pericoli di sorta; però, tenendo conto, che agisce attraverso processi reattivi del polmone, sarà praticato colla più grande prudenza.

BIBLIOGRAFIA.

L'*Emboloterapia* non è stata trattata da nessuno.

Dell'embolia polmonare sperimentale si sono occupati:

L. Binet et A. Arnaudet. *Réactions de l'embolisme pulmonaire*. Arch. Méd. Chir. de l'app. resp., mai 1930.

O. Businco e A. Cardia. *Distribuzione dell'embolismo polmonare. Studio sperimentale coi raggi Roentgen*. Atti Soc. fra cult. sc. med., Cagliari, 1930.

G. Sato. *Action of intravenous administration of oil emulsions of varying dispersites in forming fat embolisms of lung*. Tohoku J. Exp. Med., oct. 1931.

Leuret et Caussimon. *Les réactions du tissu pulmonaire dans la tuberculose*. Paris, Masson, 1933.

T. Naegeli. *Wie bringt man auf experimentellen Wege Lungenembolie herbei*. Rev. med. german-ibero-am., sept. 1933.

J. Bottin. *Embolie pulmonaire expérimentale*. Liège Médical, 1934.

Id. *Importance de l'embolie pulmonaire dans l'embolie expérimentale*. Liége Médical, 1934.

R Paolucci. *La chirurgia polmonare nella tubercolosi*. Collana della Fed. fasc. contro la tubercolosi, Roma 1934.

M. Villaret - S. Bezançon et P. Bardin. *Les embolies pulmonaires*. Actes de l'Académie de Médic., Paris, janvier 1935.

II.

Istituto di Patologia Medica della R. Università di Roma
Direttore: Prof. A. Zeri.

Pio Istituto di S. Spirito e Ospedali Riuniti di Roma
Ospedale Policlinico Umberto I - IV Padiglione
Primario: Prof. A. Milani.

Sul valore dei metodi di ricerca della funzionalità pancreatica e sulla funzione esocrina del pancreas nel diabete mellito.

Dott. Giuseppe Barbera, aiuto — Gaetano Adinolfi, laureando

La scarsezza dei rilievi clinici che si offrono al medico nella diagnostica delle malattie pancreatiche, ha condotto gli studiosi di questi ultimi 20 anni alla ricerca di segni funzionali che fossero capaci di fornire indirettamente notizie sulle condizioni anatomiche del pancreas.

Lo studio della sintomatologia clinica e funzionale, sopratutto per i contributi di autori americani ed inglesi e di studiosi italiani, tra cui il Giordano e il Donati si limitava sino a qualche anno fa alla constatazione di sintomi quale la diarrea, la steatorrea, la glicosùria, che venivano interpretati come segni di malattia pancreatica in base a considerazioni anatomiche e patogenetiche.

Più tardi gli studi di Riva-Zoia, sulla determinazione dei grassi fecali inaugurarono il capitolo della diagnostica funzionale, seguito in questo campo da Schmidt, Gaultier, ecc.

Più recentemente compaiono lavori sulla diastasi sanguigna ed orinaria (Wohlgemuth, Unger, Hesse, ecc.) e sulla lipasi a cui di volta in volta è attribuito un significato diagnostico più o meno preciso a seconda delle condizioni di esperimento dei vari autori, e a seconda dell'associazione delle ricerche con altre prove funzionali, con tecniche capaci di scoprire eventuali anomalie del ricambio dei carboidrati.

Bisogna purtroppo riconoscere che dei vari metodi di valutazione della funzione endocrina ed esocrina del pancreas, attualmente a disposizione della clinica, ben pochi hanno valore assoluto. Nessuno di essi è perfetto e data perciò la relativa sicurezza di questi metodi, domina oggi in patologia il concetto che per lo studio funzionale di un organo occorre eseguire contemporaneamente vari esami, acciocchè dalla valutazione critica dei medesimi si possa trarre un sicuro apprezzamento sulla capacità funzionale dell'organo.

Sembra quindi che lo studio della ghiandola pancreatica smembrato in un primo tempo nella sua duplice funzione secretoria, interna ed esterna, ritrovi la sua unità e di conseguenza anche nello studio patogenetico del diabete, a colmare le molte lacune della teoria insulare si sente attualmente il

bisogno di chiedere alla funzione secretoria esterna del pancreas in quale misura e con quale efficienza partecipi al quadro patogenetico anatomopatologico e clinico del diabete mellito.

Purtroppo i mezzi clinici in possesso dell'esperimentatore non sono ancora sufficientemente perfetti e non consentono sempre un giudizio definitivo per l'ampio intervento di supplenze funzionali da parte di porzioni ghiandolari residuate o da parte di altri organi.

Le stesse classiche ricerche di Zoia sull'assorbimento dei grassi e sulla loro suddivisione in diverse frazioni nelle feci, non sono capaci di dare decisive e precoci informazioni sulle alterazioni funzionali del pancreas.

Ciò perchè alcune volte i risultati sono turbati dalle interferenze dovute al mancato afflusso di bile nell'intestino e sono positivi solo, allorchè si ha mancanza totale o subtotale di secrezione esterna pancreatica.

Lo studio dei fermenti pancreatici nel succo gastrico, come giustamente, osserva Melli, non dà risultati migliori. Infatti, a parte la frequente difficoltà di penetrare con il sondino nel duodeno, si notano spesso nello stesso soggetto differenze enormi da momento a momento nella concentrazione dei fermenti. Questo perchè il succo duodenale è composto in parti ineguali di materiale diverso: succo gastrico, bile, succo enterico, succo pancreatico. Variazioni qualitative e quantitative del liquido raccolto possono essere determinate anche da momenti tecnici incontrollabili come la posizione del sondino, i movimenti peristaltici della colicisti o dello stomaco.

Così Melli afferma che dopo una lunga serie di ricerche si è formata la convinzione che lo studio dei fermenti nel succo duodenale è al più capace di dirci se il secreto pancreatico è presente od assente e in molti casi anche su questo dato ci lascia molto dubbiosi.

Restano quindi fra i metodi comunemente adoperati dalla clinica per la funzione endocrina, la glicemia a digiuno e le prove di carico; per la funzione esocrina: la ricerca dei fermenti pancreatici (amilolitico, triptico, lipolitico), nel sangue e negli escreti (urine, feci); il dosaggio dell'amido nelle feci.

Tra questi più accessibili alla pratica sono le ricerche dei fermenti amilolitici e lipolitici nelle orine e nel sangue.

A queste prove è stato dato dai vari ricercatori un certo valore, giudicandole capaci di offrire positività di risultati in qualsiasi tipo di lesioni pancreatiche, sia diffuse che localizzate, accompagnantesi o meno ad ostruzione dei dotti secretori.

La lipasi e l'amilasi si ritrovano, come abbiamo detto, con costanza quasi assoluta nel sangue di ammalati delle varie forme pancreatiche.

Per quanto concerne la diastasi ricorderemo come questo fermento, secondo le ricerche di Goldstein sia facilmente dializzabile, cosicchè basti una lesione da stasi dei dotti pancreatici per provocare la penetrazione della amilasi nel sangue; lo stesso avverrà se la secrezione pancreatica non si verifica per qualunque altra causa poichè (sempre secondo Goldstein) la formazione dei fermenti pancreatici non decorre affatto parallela all'attività secretoria.

L'origine della diastasi nel sangue non sembra però di esclusiva per quanto preponderante origine pancreatica.

Ricerche di Gualdi, Unger, Sostmann, Paper, ecc. dimostrano che le malattie della parotide si accompagnano facilmente ad un aumento del potere diastatico del sangue, sia esso conseguenza diretta della attività secretoria

della ghiandola, sia effetto di lesione a distanza esplicantesi sul pancreas.

L'impossibilità di differenziare la diastesi pancreatica rinvenuta nel siero da ogni altra diastasi, la facile dializzabilità della stessa non ci permettono di ritenere positiva la prova di Wohlgemuth che quando la diastasi nel siero è contenuta in quantità superiore alla norma (cifra normale = 100) e quindi allorchè della diastasi pancreatica si ha nel siero un notevole accumulo.

La stessa ricerca nelle orine mostra in fondo rapporti netti col tasso diastasico del sangue (Ehrmann) semprechè non esistano condizioni conturbanti dovute a malattie del rene (Wohlgemuth, Rolli, Bettoni, Gelera).

L'origine del fermento non è ancora bene identificata. Esclusa la provenienza per riassorbimento delle pareti intestinali sembra ammissibile che essa derivi per la massima parte del pancreas, con riserva, come abbiamo già accennato per un'aliquota di origine parotidea.

Più precisa nel suo significato appare invece la ricerca della lipasi nel sangue. Infatti questa non essendo facilmente dializzabile non potrà diffondersi attraverso la membrana che avvolge il singolo acino o forse anche la singola cellula, se non nel caso della lesione di tale membrana.

Cosicchè la lipasi non comparirà nel sangue che nel caso di alterazioni anatomiche, specie a carico delle membrane avvolgenti la ghiandola.

Ma oltre alla lipasi del sangue di origine pancreatica molte altre sono state identificate di natura o di origine ben diversa e riferibili, secondo Rona, ai più svariati organi (sangue compreso) che possiedono ognuno nell'intimo dei loro componenti cellulari lipasi propria.

Secondo Rona ogni qualvolta un organo è colpito da un processo morboso che lede e disintegra il suo tessuto, la lipasi da quell'organo posseduta si libera e passa in circolo, ove la sua rivelazione può costituire la spia del processo morboso.

*
* *

Tra tanta discordanza di opinioni circa il valore dei metodi di Wohlgemuth e di Rona ci sembra opportuno per trovare un punto fermo riferire quanto Gasbarrini autorevolmente concludeva nella sua relazione al 37° Congresso di medicina interna; tanto più che ancora oggi, da uno sguardo alla letteratura più recente, difficilmente è possibile formarsi un giudizio che trovi il suo fondamento nella verità dei fatti: « l'aumentata diastasemia ha valore diagnostico importantissimo nel campo delle pancreatiti acute necrotiche; tale sintomo in rapporto cronologico stretto con la fase di distruzione cellulare e quindi transitoria è riconducibile verosimilmente a riassorbimenti del secreto al livello del pancreas; non esiste tuttavia rapporto fra altezza del livello raggiunto dalla diastasi ematica e gravità delle lesioni stabilitesi ».

Per la lipasi poi le riserve sono ancora maggiori « ad onta delle ricerche numerose deponenti in senso favorevole la prova attende ancora la sua conferma definitiva », conferma che deve basarsi sullo studio di forme in cui sicuramente entrino lesioni pancreatiche, e non di malattie in cui la compartecipazione dell'organo a processi in altra sede localizzati può esistere ma può anche mancare, ed in cui nessun elemento sicuro, all'infuori delle rare autopsie, o di un'indagine funzionale completa, può permettere di affermare se interessamento contemporaneo del pancreas esista o no.

*
* *

Dallo stato attuale delle conoscenze ci è sembrato utile procedere a un rigoroso controllo delle prove di funzionalità pancreatica, prendendo in esame sopratutto la ricerca dei fermenti amilolitici nel sangue e nelle orine e lipolitici nel sangue.

Per raggiungere questo fine abbiamo stabilito di estendere al maggior numero di ammalati e di sani le prove in questione, usando la tecnica più scrupolosa e precisa e ricercando collateralmente per ogni soggetto il comportamento della glicemia e della curva di carico.

Contemporaneamente abbiamo istituito controlli anatomo-patologici e chirurgici per i pazienti che venivano a morte o erano sottoposti a interventi nel corso delle nostre esperienze. Queste ricerche necessariamente limitate per ora, ci hanno però condotto ad importanti rilievi nel campo di una malattia che trova fondamento nella mancante o deficiente secrezione interna del pancreas.

Mentre ci ripromettiamo quindi di fornire a tempo opportuno i risultati completi delle nostre ricerche allorchè per il loro numero e per la loro estensione si prestino a una qualche conclusione.

Crediamo utile frattanto enunciare i risultati finora ottenuti.

*
* *

Il nostro studio si è esteso su 49 individui affetti dalle seguenti forme morbose:

Malattie infettive acute e croniche	11
Itteri catarrali infettivi	4
Litiasi biliare	4
Tumori	7
Diabete insipido	2
Diabete: pancreatico, renale; glicosuria	21

Per ognuno di essi sono state eseguite per più volte:

ricerca dei fermenti amilolitici nel sangue e nelle orine;
ricerca dei fermenti lipolitici nel sangue;
esame ispettivo e microscopico delle feci con colorazione elettiva;
glicemia a digiuno e curva di carico.

*
* *

Come abbiamo accennato alcune osservazioni sono completate dal controllo chirurgico o anatomico.

Questa parte che rappresenta indubbiamente la maggiore e più rigorosa documentazione del valore delle prove funzionali non ci consente ancora per qualità ed estensione dei dati in possesso di esprimerci in modo definitivo.

Sono note a tutti le difficoltà che si incontrano nell'esame anatomopatologico del pancreas per la facile putrescibilità di quest'organo e come spesso l'esame istologico sia negativo in organi iper- o ipofunzionanti, a dimostrazione delle intime correlazioni di fattori funzionalmente inibenti nervosi od umorali, di cui molte volte sfugge la natura e la provenienza.

Perciò soltanto un materiale copiosissimo quale quello fornito dagli

TABELLA I.

Malattie infettive acute e croniche.

Numero	CASO CLINICO		Inizio della mlattiaa	Data delle ricerche	Diastasi U	Diastasi S	LIPASI SIERO	Numero di goccie: Iniziale	Numero di goccie: Dopo 1 h. e mezzo	Numero di goccie: Differenza	Lipasi	GLICEMIA: Di-giuno	GLICEMIA: 15′	GLICEMIA: 30′	GLICEMIA: 1 h.	GLICEMIA: 2 h.	GLICEMIA: 3 h.	OSSERVAZIONI
1	N. Giovanni	a. 24	4-2-35	24-4-35	16	16	Siero	158	124	34		1	1,17	1,60	2,10	1,34	1,10	
	Tonsillite acuta						» + atoxil	160	152	8	0							
							» + atoxil + Ch.	158	150	8								
2	G. Mario	a. 21	28-5-35	3-6-35	8	16	Siero	158	124	34		1,17	1,21	1,71	1,92	1,35	1,20	
	Tonsillite acuta						» + atoxil	158	154	4	0							
							» + atoxil + Ch.	158	152	6								
3	M. Aschi	a. 40	4-5-35	18-5-35	8	8	Siero	158	124	34		1,07	1,25	1,84	2,40	1,30	1,10	
	Pleurite Ess. S.						» + atoxil	160	150	10	4							
							» + atoxil + Ch.	166	160	6								
4	N. Maria	a. 19	2-5-35	3-5-35	8	16	Siero	154	120	34		1,10	1,58	1,92	2,68	1,41	1,12	
	Pleurite apiretica						» + atoxil	148	142	6	0							
							› + atoxil + Ch.	158	152	6								
				18-5-35	8	16	Siero	140	112	38		1	1,21	1,86	2,81	1,35	1,07	
							» + atoxil	158	154	4	0							
							» + atoxil + Ch.	154	150	4								
5	G. Elena	a. 16	29-4-35	3-5-35	16	16	Siero	160	125	38		1	1,14	1,42	1,67	1,21	1,07	
	Pleurite						» + atoxil	158	153	5	0							
							+ atoxil + Ch	156	151	5								
6	S. Alberto	a. 45	3-4-35	10-5-35	8	8	Siero	136	112	34		1	1,18	1,28	2,92	1,30	1,10	
	Bronchite						» + atoxil	160	152	8	2							
							» + atoxil + Ch.	158	152	6								
7	N. Giuseppe	a. 25	5-3-35	10-5-35	8	16	Siero	136	112	24		1,20	1,78	2,18	2,98	1,50	1,27	
	Polmonite						» + atoxil	154	145	9	7							
							» + atoxil + Ch.	158	156	2								
8	S. Filippo	a. 32	7-2-35	10-2-35	8	8	Siero	134	112	32		1,17	1,21	2 —	3,10	1,60	1,20	
	Polmonite						» + atoxil	158	151	7	0							
							» + atoxil + Ch.	160	153	7								
9	A. Carme	a. 41	1932 ?	7-3-35	8	16	Siero	140	116	34		1,10	1,56	1,89	2,70	1,46	1,12	
	Tbc. polmonare						» + atoxil	158	150	8	0							
							» + atoxil + Ch.	160	152	8								
10	C Giovanni	a. 25	1930 ?	10- -35	8	8	Siero	136	104	32		1	1,14	1,70	2,70	1,40	1,16	
	Tbc. polmonare						» + atoxil	160	156	4	0							
							» + atoxil + Ch.	158	154	4								
11	G. Angeloni	a. 24	193? ?	16-3-35	8	16	Siero	148	112	36		1,07	1,33	1,92	2,86	1,41	1,14	
	Tbc polmonare						» + atoxil	159	156	3	0							
							» + atoxil + Ch.	160	156	3								

TABELLA II.

Itteri, Colicestite calcolosa

Numero	CASO CLINICO	Inizio della malattia	Data delle ricerche	Diastasi		LIPASI SIERO	Numero di goccie			Lipasi	GLICEMIA						OSSERVAZIONI
				U	S		Iniziale	Dopo 1 h e mezzo	Differenza		Di-giuno	15'	30'	1 h.	2 h.	3 h.	
1	S. Augusta a 35 Ittero da epatite	1931	3-4-35	4	8	Siero	158	126	32		0,8						
						» + atoxil	151	141	10	8							
						» + atoxil + Ch.	158	156	2								
			19-4-35	8	16	Siero	160	124	36		1,10	1,21	1,42	1,89	1,40	1,12	
						» + atoxil	158	152	6	4							
						» + atoxil + Ch.	160	158	2	4							
			25-4-35	8	8	Siero	156	124	32								
						» + atoxil	164	156	8	0							
						» + atoxil + Ch.	158	150	8								
			13-5-35	8	8	Siero	156	124	32		1,07	1,42	1,57	1,71	1,38	1,10	
						» + atoxil	160	154	6	0							
						» + atoxil + Ch.	158	152	6								
2	M. Giorgio a. 37 Ittero catarrale infettivo	10-5-35	12-5-35	8	8	Siero	158	124	34		1,10	1,31	1,66	2,10	1,35	1,12	
						» + atoxil	160	158	2	0							
						» + atoxil + Ch.	158	156	2								
3	M Gius ppe a. 37 Ittero catarrale infettivo	6-3-35	10-3-35	32	16	Siero	158	124	36		1,–	1,17	1,71	2.69	1,21	1,04	
						» + atoxil	160	156	4	0							
						» + atoxil + Ch	158	154	4								
4	S Gaetano a. 24 Ittero catarrale infettivo	20-4-35	22-4-35	8	8	Siero	158	124	34		1,07	1,21	1,68	2.17	1.30	1,10	
						» + atoxil	156	154	2	0							
						» + atoxil + Ch.	160	158	2								
5	P Francesco a. 43 Sospetto cancro testa pancreas	3-1-35	16-4-35	18	18	Siero	154	128	36		1,17	1,21	1,41	2,17	1,45	1.20	litiasi biliari
						» + atoxil	164	160	4	0							
						» + atoxil + Ch.	160	156	4								
6	N. Ernesto a 34 Colecistite calcolosa	4-10-35	4-12-35	6	2	Siero	158	124	34		1,21	1,21	1,92	2,40	1,41	1,20	
						» + atoxil	168	160	8	0							
						» + atoxil + Ch	164	156	8								
7	G. Gaetano a 29 Colecistite calcolosa	20-4-35	28-4-35	8	8	Siero	158	124	34		1,20	1,41	1,78	2,69	1.50	1,22	
						» + atoxil	160	152	8	3							
						» + atoxil + Ch.	158	153	5								
8	B. Giuseppe a 31 Colecistite calcolosa	24-4-35	27-4-35	8	16	Siero	158	124	34		1,06	1,17	1,41	2,51	1,30	1,10	
						» + atoxil	160	154	6	0							
						» + atoxil	160	154	6								

Tumori.

TABELLA III.

Numero	CASO CLINICO	Inizio della malattia	Data delle ricerche	Diastasi U	Diastasi S	LIPASI SIERO	N. gocce: Iniziale	N. gocce: Dopo 1 h. e mezzo	N. gocce: Differenza	Lipasi	GLICEMIA Digiuno	15′	30′	1 h.	2 h.	3 h.	OSSERVAZIONI
1	B. Elvira a 35 Tumore. Renale?	1-3-35	7-3-35	16	16	Siero	160	126	34	0	1,20	1,42	1,42	1,25	1,18	1,12	Infiamm. sub-acuta di natura imprecisabile.
						» + atoxil	158	150	8								
						» + atoxil + Ch.	156	144	8								
2	T. Giovanni a. 41 Epitel. second. del fegato in soggetto luetico	20-4-35	26-4-35	4	4	Siero	156	130	26	0	1,10	1,17	1,41	1,89	1,21	1,12	Tumore infiammato reg. pancreatica.
						» + atoxil	164	160	4								
						» + atoxil + Ch.	150	146	4								
3	P. Tommaso a. 40 Epitelioma gastrico; metastasi epatica	16-4-35	20-4-35	8	16	Siero	138	124	34	4	1,20	1,41	1,56	2,85	1,40	1,26	
						» + atoxil	158	152	6								
						» + atoxil + Ch.	158	156	2								
4	U Umerto a 70 Tumore della prostata	21-4-35	23-4-35	8	16	Siero	158	124	34	0	1,10	1,17	1,41	1,89	1,21	1,12	
						» + atoxil	160	156	4								
						» + atoxil + Ch.	164	160	4								
5	T. Ugo a. 82 Tumore della prostata	20-5-35	23-5-35	8	8	Siero	158	124	34	0	1,07	1,16	1,31	1,75	1,20	1,10	Autopsia; pancreas negativo.
						» + atoxil	160	152	8								
						» + atoxil + Ch.	158	150	8								
6	M. Maria a. 56 Epitel. della mammella oper Metast. fegato, ecc.	6-1-35	12-4-35	16	16	Siero	142	116	28	0	1,10						
						» + atoxil	142	134	8								
						» + atoxil + Ch.	144	136	8								
			16-5-35	4	4	Siero	160	128	32	0	1,12	1,41	1,72	2,41	1,53	1,14	Autopsia; niente alla pancreas
						» + atoxil	160	156	4								
						» + atoxil + Ch.	164	160	4								
7	G. Elena a. 46 Epitel. della mammella operata	6-2-34	20-6-35	8	8	Siero	158	124	34	0	1,10	1,17	1,51	1,71	1,30	1,17	
						» + atoxil	158	156	2								
						» + atoxil + Ch.	160	158	2								

Diabete Insipido.

TABELLA IV.

Numero	CASO CLINICO	Inizio della malattia	Data delle ricerche	Diastasi U	Diastasi S	LIPASI SIERO	N. gocce: Iniziale	N. gocce: Dopo 1 h. e mezzo	N. gocce: Differenza	Lipasi	GLICEMIA Digiuno	15′	30′	1 h.	2 h.	3 h.	OSSERVAZIONI
1	S. Giacomo a. 27 Diabete Insipido	1935	6-6-35	8	8	Siero	158	124	34	0	1,10	1,66	1,96	1,36	1,20	1,16	
						» + atoxil	158	154	4								
						» + atoxil + Ch.	154	150	4								
2	M. Maria a. 19 Diabete Insipido	1932	10-6-35	16	16	Siero	158	124	34	0	1,14	1,71	1,53	1,81	1,17	1,12	
						» + atoxil	160	158	2								
						» + atoxil + Ch.	158	156	2								

Ospedali di Roma, dove il riscontro anatomopatologico è obbligatorio per tutti i decessi, ci potrà dare nel tempo elementi di fatto di indiscusso valore.

*
* *

Per la ricerca del fermento amilolitico (diastasi) nelle orine e nel sangue ci siamo serviti della prova di Wohlgemuth, abbastanza pratica nella sua tecnica e rispondente nei suoi risultati.

Concordiamo perfettamente con Gasbarrini sulla necessità di adoperare soluzioni fresche (che non abbiano superato i cinque giorni) e tamponate a un determinato pH.

Per la nostra esperienza dobbiamo dire che ogni qual volta questi accorgimenti erano per qualsiasi ragione trascurati, le variazioni brusche delle cifre ottenute, in casi in cui le prove erano più volte ripetute ci avvertirono che le soluzioni dovevano considerarsi alterate e quindi inadatte all'esperimento.

Quanto al valore della ricerca sappiamo come essa sia ritenuta estremamente sensibile nei casi di pancreatite acuta mentre sia scarsa di significato nelle forme a decorso cronico.

Per il fermento lipolitico (lipasi) ci siamo serviti della prova di Rona modificata da Melli.

L'identificazione della lipasi di origine pancreatica e delle altre lipasi si basa, secondo il metodo di Rona, sul loro specifico comportamento di fronte ad una serie di tossici successivamente saggiati.

Per quanto concerne la lipasi di origine pancreatica si sa come questa possieda il carattere fondamentale di essere resistente all'atoxil ed al chinino (Simon, Brocmeyer) o meglio all'atoxil più chinino, usati contemporaneamente (Melli).

La prova di Rona-Melli, basata sulla stalagmometria è naturalmente delicata e richiede per le soluzioni gli stessi accorgimenti accennati per la diastasi.

Senza ripeterci ci riserviamo, dopo esaminati i nostri risultati, di vedere come e di quanto si allontani il nostro giudizio sul valore delle prove, da quello espresso dal Gasbarrini.

Per lo studio della funzione insulare del pancreas oltre alle comuni ricerche dei componenti chimici nelle orine, rivelatori di disturbi nel ricambio dei carboidrati o dei grassi, ci siamo serviti della glicemia a digiuno e della curva di carico eseguita nel sangue capillare.

Riteniamo questa prova nella maggior parte dei casi sufficiente per esprimere un giudizio sulle condizioni anatomiche e funzionali della parte insulare del pancreas.

Forse soltanto in casi dubbi è opportuno asosciarla con una prova più sensibile, cioè col confronto della curva glicemica venosa con quella ottenuta nel sangue capillare.

Nella tabella N. 1 sono riportati i risultati delle ricerche eseguite su ammalati affetti da forme intercorrenti a decorso acuto, subacuto o cronico (11 soggetti). Soltanto in due di questi ammalati le prove eseguite hanno rilevato un lieve disturbo della funzione endocrina ed esocrina del pancreas.

Nella tabella N. 2 figurano quattro itteri catarrali di eziologia incerta e a decorso due febrile e due apirettico.

Nel N. 1 le prove ripetute, a cominciare dall'acme della malattia sino alla convalescenza hanno dimostrato, in un primo tempo, con la positività

delle reazioni per la lipasi, la partecipazione del pancreas al processo in atto. I valori della diastasi sono bassi in tutte le prove. Le curve di carico sono anch'esse normali.

Nei NN. 2, 3 e 4, a decorso e sintomatologia piuttosto mite, la parteci pazione del pancreas non è documentata dalle ricerche istituite.

Nei 4 casi riportati di colicistite calcolosa, rileviamo per 3 risultati negativi, per uno positivo.

Interessante, per il controllo operatorio è il N. 5 in cui la diagnosi clinica destava fondati sospetti di cancro della testa del pancreas, mentre che le ricerche da noi istituite facevano propendere per l'assenza di processi morbosi a carico del pancreas. Il chè era convalidato dal reperto operatorio che dimostrava la presenza di una semplice litiasi biliare.

Riassumendo: 2 casi positivi su 6 negativi.

Nella tabella N. 3 sono riportati 7 casi con diagnosi accertata o sospetta di tumore maligno. Il N. 1 sospetto di tumore renale, presentava tutte le prove negative e si rivelava al decorso clinico come un processo flogistico a decorso subacuto di natura non precisata.

Il N. 2 diagnosticato come epitelioma secondario del fegato in soggetto luetico, al tavolo operatorio era permesso di precisare l'esistenza di un processo infiammatorio della regione sotto pancreatica. Anche in questo caso le ricerche sulla funzionalità del pancreas erano negative e quest'organo appariva macroscopicamente indenne all'ispezione durante l'atto chirurgico.

Il N. 3 epitelioma gastrico con metastasi epatiche clinicamente apprezzabili forniva risultati funzionali positivi per una partecipazione del pancreas.

Il N. 4 e 5, tumori della prostata, davano risultati negativi. In uno di questi l'autopsia non metteva in evidenza alcuna alterazione del pancreas.

Il N. 6 e 7, epiteliomi della mammella, il primo osservato dopo l'intervento con diffusione metastatica ossea ed epatica non dava risultati positivi alle prove funzionali. L'autopsia confermava l'integrità del pancreas.

Il secondo esaminato prima dell'intervento era anch'esso negativo alle nostre ricerche.

I valori diastasici sono stati bassi soltanto nel caso N. 2, il che secondo quanto scrive Millboun, e secondo ricerche personali deve allontanare il sospetto di tumore pancreatico. L'aumento di valori diastasici nelle urine e nel sangue non è stato da noi rilevato in nessun caso, avendo risultati piuttosto bassi e nel caso N. 6, una caduta di valori pochi giorni prima della morte. D'altra parte le nostre stesse constatazioni corrispondono con quelle fatte da Gasbarrini.

Riassumendo: 7 ammalati di cui 5 accertati per tumori maligni con uno solo positivo per alterazione pancreatica.

Due controlli operatori, due autopsie con concordanza di risultati.

Nella tabella N. 4 sono riportati due casi di diabete insipido in cui la negatività assoluta di risultati per tutte le prove funzionali dimostra da una parte la nessuna partecipazione del pancreas alla sindrome morbosa, dall'altra l'esattezza e la rispondenza delle nostre ricerche.

Nella tabella N. 5 sono riportati risultati dello studio di 21 diabetici che si possono così suddividere: 14 diabeti pancreatici di cui 2 giovanili, gravi, con partecipazione in uno di uno stato ipofisario, nell'altro di ipertiroidismo; 8 gravi; 4 di media gravità; 2 leggeri; 5 diabeti renali; 2 glicosurie normoglicemiche.

I risultati si possono riassuntivamente così riportare:

TABELLA V.

Diabete pancreatico

Numero	CASO CLINICO	Inizio della malattia	Data delle ricerche	CURA	Diastasi U	Diastasi S	LIPASI SIERO	Numero di goccie: Iniziale	Numero di goccie: Dopo 1 h. e mezzo	Numero di goccie: Differenza	Lipasi	GLICEMIA: Di-giuno	GLICEMIA: 15'	GLICEMIA: 30'	GLICEMIA: 1 h.	GLICEMIA: 2 h.	GLICEMIA: 3 h.	OSSERVAZIONI
1	T. Ottavio a. 61 Diabete pancreatico grave Acetonemia	1931	17-3-35	insulina	4	8	Siero » + atoxil » + atoxil + Ch.	158 160 156	124 145 150	34 15 6	9	2,28	3,14	3,50	3.75	3,28	3,28	
			9-4-35	pancreas crudo	8	16	Siero » + atoxil » + atoxil + Ch.	158 144 158	124 134 155	34 10 3	7	5,71	6,03	6,17	6,17	6,17	6,17	
			6-6-35	pancreatina	8	16	Siero » + atoxil » + atoxil + Ch.	158 174 158	124 165 152	34 9 6	3	2,17	2,21	2,71	3,50	3,92	2,92	
			18-7-35	pancreatina	8	8	Siero » + atoxil » + atoxil + Ch.	158 158 160	124 152 156	34 6 4	2	1,10						
			27-7-35	insulina 5 + 5	8	8	Siero » + atoxil » + atoxil + Ch.	160 158 160	126 150 159	34 8 1	7	2,89	3,25	3,75	4,60	4,53	3,78	
			5-8-35									1,38						
2	P. Emma a. 54 Diabete pancreatico grave Acetonemia	?	5-4-35		8	16	Siero » + atoxil » + atoxil + Ch.	134 146 158	100 130 148	34 16 10	6	1,42	1,60	2	2,54	2,07	1,50	
			15-4-35	pancreas crudo	8	16	Siero » + atoxil » + atoxil + Ch.	156 164 152	122 146 136	34 18 16	2	1,21						
			29-4-35	pancreatina	8	8	Siero » + atoxil » + atoxil + Ch.	150 172 158	112 164 150	38 8 8	0							
			13-5-35		8	8	Siero » + atoxil » + atoxil + Ch.	158 162 158	124 158 156	34 4 2	2	1,24	1,51	1,71	2,10	1,51	1,27	
3	C. Achille a. 40 Diabete pancreatico grave Tbc. polmonare	1915	16-6-35		8	8	Siero » + atoxil » + atoxil + Ch.	160 160 158	124 152 157	34 8 1	7	2,35	2,64	3,25	3,43	3,50	3,03	
			20-6-35	pancreatina	8	16	Siero » + atoxil » + atoxil + Ch.	158 160 158	124 150 152	34 10 6	4	2,85						
			29-6-35		16	16	Siero » + atoxil » + atoxil + Ch.	156 158 160	122 152 158	34 6 2	4	1,63	2,10	3,15	3,50	2	1,71	

Segue: TABELLA V.

Diabete pancreatico

Numero	CASO CLINICO	Inizio della malattia	Data delle ricerche	CURA	Diastasi U	Diastasi S	LIPASI SIERO	Numero di goccie: Iniziale	Numero di goccie: Dopo 1 h. e mezzo	Numero di goccie: Differenza	Lipasi	GLICEMIA: Di-giuno	15′	30′	1 h.	2 h.	3 h.	OSSERVAZIONI
4	E Elisabetta a. 45 Diabet e pancreatico grave	?	6-3-35	pancreatina	8	16	Siero » + atoxil » + atoxil + Ch.	160 158 160	125 150 159	35 8 1	7	2,20	2,31	2,69	3,17	2,71	2,31	
	A Elio a. 15 Diabete giovanile pan-creatico grave Ipertiroidismo	?	16-4-35	pancreatina	8	8	Siero » + atoxil » + atoxil + Ch.	156 168 156	122 148 144	34 20 12	8							
			29-4-35		8	16	Siero » + atoxil » + atoxil + Ch.	156 160 156	120 150 149	36 10 7	3	3,89	4,14	4,36	5,57	5,17	5,06	
												1,81 2,18						
6	G. Antonio a. 32 Diabete giovanile grave pancreatico cachessia ipofisaria	1930 ?	16-7-35	pancreatina insulina 5 + 5	8	8	Siero » + atoxil » + atoxil + Ch.	160 158 152	130 142 146	30 16 6	10	3,78	4,07	4,68	5,18	4,56	3,80	
			30-7-35	pancreatina	8	16	Siero » + atoxil » + atoxil + Ch.	156 160 156	122 144 148	34 16 8	8	3,67	4,63	4,81	5,21	5,00	4,80	
7	P. Ida a. 58 Diabete pancreatico grave Gangrena	1930 ?	21-4-35	pancrea crudo	4	4	Siero » + atoxil » + atoxil + Ch.	160 160 158	124 148 154	36 12 4	8	1,96	2,00	5,01	2,67	2,57	2,57	
8	P. Antonio a. 30 Diabete pancreatico me-dia-gravità		10-4-35	pancreatina	4	8	Siero » + atoxil » + atoxil + Ch.	168 158 152	120 150 144	40 8 8	0	1,82	2,00	2,10	2,75	2,20	1,92	
9	A. Gaetano a 49 Diabete pancreatico me-dia-gravità		20-5-35	insulina 10 + 10	4	8	Siero » + atoxil » + atoxil + Ch.	158 160 158	124 148 156	34 10 2	8	1,92						
			6-6-35		8	8	Siero « + atoxil « + atoxil + Ch.	156 160 160	122 150 157	34 10 3	7	1,63	1,87	2.10	2,89	2,20	1,70	
10	S. Angela a. 35 Diabete pancreatico me-dia-gravità	1929 ?	6-5-35	insulina 5 + 10	4	8	Siero » + atoxil » + atoxil + Ch.	160 158 160	124 139 155	36 19 6	13	2,10	2,50	3,10	4,00	3,40	2,17	
			17-5-35	pancreatina	8	8	Siero » + atoxil » + atoxil + Ch.	158 160 160	124 150 154	34 10 6	4	1,60						
			1-6-35		8	16	Siero » + atoxil » + atoxil + Ch.	158 160 160	124 152 154	34 8 6	2	1,40	1,66	2,10	4,01	2,48	1,57	

Segue: Tabella V.

Diabete pancreatico

Numero	CASO CLINICO	Inizio della malattia	Data delle ricerche	CURA	Diastasi U	Diastasi S	LIPASI SIERO	Numero di goccie: Iniziale	Dopo 1 h. e mezzo	Differenza	Lipasi	GLICEMIA: Digiuno	15'	30'	1 h.	2 h.	3 h	OSSERVAZIONI
11	S. Giuseppe a. 52 Diabete pancreatico media-gravità	?	16-4-35	pancreatina	8	8	Siero » + atoxil » + atoxil + Ch.	156 160 158	122 150 156	34 10 2	8	1,68	2,25	3,17	4,10	3,07	1,71	
12	T. Gaetano a. 30 Diabete pancreatico media-gravità	?	21-4-35	pancreatina	8	8	Siero » + atoxil » + atoxil + Ch.	156 160 158	122 152 166	34 8 2	6	1,57	2,10	3,07	3,87	3,10	1,60	
13	M. Filippo a. 49 Diabete pancreatico leggero	1929 ?	7-5-35	pancreatina	4	8	Siero » + atoxil » + atoxil + Ch.	158 158 160	126 150 158	32 8 2	6	1,78	1,84	2,01	2,64	2,08	1,80	
			22-5-35	pancreatina	8	8	Siero » + atoxil » + atoxil + Ch.	158 158 160	124 150 152	34 8 8	0	1,60						
14	Ai. Pia a. 36 Diabete pancreatico leggero	1932	7-4-35	pancreatina	8	8	Siero » + atoxil » + atoxil + Ch.	158 160 158	124 154 155	34 6 8	3	1,57	1,60	1,75	2,25	1,71	1,60	
15	R. Paolo a. 40 Diabete renale Orchite	?	16-4-35		8	8	Siero » + atoxil » + atoxil + Ch.	132 156 160	108 148 154	24 8 6	2	1,80	2,75	4,10	2,80	1,29	1,16	
16	V. Carme a. 75 Diabete renale	?	6-3-35		8	8	Siero » + atoxil » + atoxil + Ch.	158 156 172	124 148 158	34 8 4	4	1,42	1,78	2,35	3,15	2,78	1,51	
17	S. Michele a. 6 Diabete renale	?	1-5-35		4	4	Siero » + atoxil » + atoxil + Ch.	158 160 158	124 158 156	34 2 2	0	1,—	1,71	2,18	3,78	2,25	1,10	
18	C. Paolo 49 Diabete renale	?	6-5-35		8	8	Siero » + atoxil » + atoxil + Ch.	158 158 160	124 154 158	34 4 2	2	1,07	1,17	1,48	2,25	1,20	1,10	
19	T. Ugo a. 50 Diabete renale	?	7-7-35		8	8	Siero » + atoxil » + atoxil + Ch.	158 158 160	124 156 158	34 2 2	0	1,12	1,21	1,51	2,37	1,24	1,14	
20	V. Comm. a. 49 Glicosuria normoglicemico	6-7-35	10-3-35		8	16	Siero » + atoxil » + atoxil + Ch.	158 160 158	124 158 156	34 2 2	0	1,48	1,68	2,17	4,10	2,25	1,50	
21	C. Oreste a. 35 Glicosuria normoglicemico	8-9-35	15-4-35		8	8	Siero » + atoxil » + atoxil + Ch.	158 160 158	124 154 152	34 6 6	0	1,41	1,57	2,10	3,89	2,21	1,47	

Nei diabetici gravi: su 7 esaminati, in 7 aumento della lipasi, costanza di valori bassi della diastasi nel sangue e nelle orine.

Su 4 di media gravità: 3 positivi per la lipasi (con valori però più bassi dei precedenti) e uno negativo.

Comportamento della diastasi come nei diabetici gravi.

Nei casi leggeri: uno negativo e uno leggermente positivo.

Questi nostri risultati discordano nella misura con quelli di Gasbarrini che in 13 diabetici ha riscontrato positiva la reazione per la lipasi senza rapporto con la gravità delle singole forme e con le eventuali loro complicanze.

Ma concordano completamente con i controlli da noi ed altri istituiti in alcuni dei nostri ammalati, mediante l'esame del succo duodenale che si dimostrava privo di secreto pancreatico, allorchè la lipasi era stata dimostrata nel sangue.

I medesimi risultati, di assenza di succo pancreatico nel contenuto duodenale di diabetici sono stati rilevati dal Boldyreff, che si è occupato a lungo dell'argomento, fornendo prove dirette e indirette della partecipazione nel diabete della deficienza, non solo della funzione insulare, ma anche della funzione esocrina.

Alle stesse conclusioni giungeva il Burge e il Neve al XIV Congresso Internazionale di Fisiologia.

Alcuni malati (15) sono stati, in considerazione della grave deficienza secretoria esterna rilevata, sottoposti a trattamento adeguato, sia con pancreas crudo di vitella, cortesemente forniteci dai veterinari del Mattatoio di Roma, fatto ingerire dai pazienti finemente triturato e confezionato con speciali accorgimenti, affinchè la massima parte della sostanza non venisse alterata dal calore. Ai malati trattati venivano somministrati 100 grammi giornalieri di pancreas crudo, 50 grammi per pasto accompagnati da bevande alcaline.

Durante i mesi più caldi, per la facile deteriorabilità dell'organo, abbiamo pensato di sostituire il pancreas fresco con pancreas polverizzato previo essiccamento, forniteci cortesemente e per noi preparato dal Dott. Fiore dell'Istituto Farmacologico Serono, con un titolo di uno a cinque.

Questo preparato è stato somministrato nella quantità di un grammo a metà del pasto e un grammo subito dopo, a mezzodì e alla sera, sempre accompagnato da bevande alcaline.

Non è nostra intenzione entrare in merito all'argomento, perchè non consideriamo esaurite le ricerche in corso e perchè riteniamo che l'osservazione debba utilmente prolungarsi per un lungo periodo di tempo, con controlli costanti e rigorosi. Complessivamente però possiamo dire che sempre consecutivamente alla cura instituita è diminuita talora sino a scomparire la lipasi nel sangue, aumentata la diastasi nel sangue e nelle orine. Non possiamo prendere in considerazione il comportamento della curva glicemica perchè insufficiente ancora l'osservazione di casi trattati senza cura insulinica.

Sopratutto risultati convincenti abbiamo avuto nel N. 2, affetta da grave acetonemia (da lungo tempo trattata con insulina) senza risultato, con vomiti incoercibili che avevano condotto la paziente a gravissimo stato. Poco dopo istituito il trattamento col pancreas crudo la lipasi scompariva dal sangue, la diastasi aumentava, cessavano i vomiti e migliorava grandemente lo stato generale. Sospeso il pancreas crudo, la lipasi ricompariva nuovamente e l'ammalata ripresentava grave stato acidotico.

Desideriamo per ora, concludere soltanto come quasi costante sia nel diabete la partecipazione, insieme con il disturbo secretorio interno, del di-

sturbo della secrezione esterna e come questo sia corregibile con la somministrazione di pancreas crudo o, di preparati allestiti con speciali accorgimenti.

La tolleranza a questi preparati è ottima. Rarissime sono le diarree. Molti ammalati affermano di provare un senso di benessere dopo instituita la cura, che contrasta, secondo loro con le sensazioni provate durante il trattamento insulinico.

Maggiori dettagli e precisazioni ci ripromettiamo di fornire allorchè la nostra osservazione potrà considerarsi sufficientemente prolungata e debitamente controllata.

CONCLUSIONI.

Le nostre ricerche condotte complessivamente su 49 ammalati di forme morbose diverse, e in particolar modo il comportamento della lipasi e diastasi nei soggetti affetti da gravi o miti forme diabetiche ci autorizzano a concludere

1) La ricerca della lipasi nel sangue, purchè eseguita con i più rigorosi dettagli tecnici (costanza di temperatura durante l'esperienza, ph. costante e freschezza delle soluzioni) dà risultati decisamente probativi per l'esistenza di una lesione della porzione acinosa del pancreas, lesione la cui gravità non c'è stata ancora possibile individuare anatomo patologicamente.

2) La prova della diastasi nel sangue e nell'orine ha dato nei nostri ammalati valori quasi costantemente bassi, il chè se si allontana da quanto asseriscono altri osservatori, coincide con il giudizio espresso da Gasbarrini sul comportamento della diastasi sanguigna e orinaria nelle forme ad andamento cronico.

3) Tre controlli chirurgici, due anatomo patologici e alcuni controlli sul succo duodenale hanno confermato l'esattezza delle nostre asserzioni.

4) L'esame microscopico delle feci con colorazione elettiva non ha dato, isolatamente considerato, risultati degni di nota.

Per quanto riguarda poi il gruppo delle ricerche condotte sui diabetici possiamo così conchiudere:

a) In tutti i diabetici pancreatici di una certa gravità è facile riscontrare un più o meno grave aumento della lipasi nel sangue e un tasso anormalmente basso di diastasi nel sangue e nelle urine.

La costanza del reperto, unitamente ai molti dati che confortano per la probatività delle prove di Rona e di Wolhlgemuth, autorizzano a pensare che nel diabete pancreatico non esista una indipendenza o un antagonismo tra le due funzioni secretorie, ma che alle alterazioni della parte insulare corrispondano più o meno gravi alterazioni della parte acinosa.

b) Il trattamento compensatorio da noi istituito con sostanza pancreatica fresca o con preparati secchi, allestiti con speciali accorgimenti, ci ha sin'ora dati risultati buoni, sopratutto per quanto riguarda il rapido variare del tasso lipolitico e amilolitico nel sangue e nelle orine, ottenuto negli ammalati dopo la cura instituita.

RIASSUNTO.

Gli AA. dopo aver premesso una breve nota sui metodi di esame della funzionalità pancreatica attualmente in uso, si dichiarano propensi a ritenere che la prova di Rona e di Wohlgemuth siano, per praticità di uso, e per rispondenza di risultati tra le più accettabili in clinica.

Merita tuttavia di essere ancora confermata l'esattezza del loro valore, controllandole ove possibile, con ricerche anatomopatologiche ed esperimentandole nel più gran numero dei malati e nelle più svariate forme morbose.

Stabilito con esattezza il comportamento delle prove di Rona e Wohlgemuth nelle varie forme di alterazione pancreatica acuta o cronica, esse potrebbero esser capaci di fornire in vita precise notizie sull'entità e sulla natura del disturbo pancreatico.

Eseguite le prove in 49 ammalati di cui 21 diabetici, per criteri clinici e per controlli anatomo patologici si conviene su un valore della presenza della lipasi pancreatica nel siero e sull'importanza dei bassi valori di diastasemia e di diastosuria.

La positività delle prove nei diabetici pancreatici ha suggerito agli AA. l'opportunità di trattare questi ammalati con pancreas crudo e con polveri di pancreas all'uopo preparate.

I risultati ottenuti pur dovendosi ancora ritenere provvisori e circondati dalle debite riserve devono considerarsi buoni. Il trattamento perfettamente tollerato.

L'idea diretta del piano dei lavori, alcune delle ricerche, l'estensione della presente nota sono dovute al dottor Barbera, la quasi totalità delle ricerche è stata eseguita dal laureando Adinolfi.

BIBLIOGRAFIA.

ACHARD C., CLERC A. Annales de Méd., 34, 494-495, décembre 1933.

ALLEN, H. A. PIPER, C. P. KIMHAL et J. R. MURLIN. Proc. Soc. Exper. biol. Med., 20, p. 519, 1923.

AVELLONE, COLAGANNI. Boll. d. Soc. Ital. di Biol. sper., Napoli, II, p. 808, luglio 1927.

ID. ID., Folia Chim. et Micr. Bologna, II, p. 455, 15 nov. 1927.

BANTING F. G., BEST C. H. Bull. Battle Creek Sanitar. Hosp. Cl., 1923, 18.

BAULING. *Extrait pancréatique dans le traitement du diabète sucré.* Canada M. Ass. J., 1922, p. 141.

BOGOMOLETZ. Sov. Clinica, 1933, 5.

BOLDIREFF E. Policl., Sez. Prat., 1934, 40.

MICHELSON W., SOKOLOWA M. Vracebnaja, Delo, 1933, f. 9.

BURGE. Med. Clin. North America, 1931, 15.

COELHO E., V. OLIVERIA I. Compt. Rend. Soc. de Biol., 98, 477, 1928.

DE TAKATS G. Arch. Intern. Med., 1929, 19.

D'IGNAZIO C. Diagnostica e tecnica di laboratorio, n. 12, 1933.

ECKHART F. Wiener medizinische Wochenschrift, 83, 345-346, 18 mars 1933.

FIESSINGER, M. ALBEAUX-FERNET, GADJOS A. Paris, Extrait des Annales de Médecine, tome XXXIV, n. 2, juillet 1933.

GASBARRINI. *Pancreatiti acute e croniche.* Policl., 1931.

GOLDSTEIN B. Vracebnaje Delo, 1934, f. 4.

IACONO G. Policlinico, 39, 1932.

LOBO 'ONELL et LEBERT. Acad. de médecine, 27 mars 1923.

LOLLI G. Pol., Sez. Prat. n. 36, 1934.

LUCCHI G. Minerva medica, 2, 799-802, 8 dicembre 1933.

MELLI G., LORENZI A. Minerva Medica, n. 37, 1930.

MILLBOURN. Acta Chirurg. Scandin, III, 1934.

MAZZETTI V. Policl., Sez. Prat., 1934 42,

MICHELSON W., SOKOLOWA M. Vracebnaja Delo, 1933, f. 9.

NICOLAU J., ANTINESCU O. Archiv. Roumaines de pathologie expérimentale et de microbiologie, I, 436-451, sett. 1928; Içé, 1928.

NITZULESCU J., ORNSTEIN J., HERESCU D. Comptes rendus de la Société de Biologie, 114, 747, 749, 1933.

ROCHA A. Presse Méd., 1932, n. 79.

ROSSI C. Policl., Sez. Clin., 1933, 5.

STIRPE. Annali Italiani di Chirurgia, 1930, 7.

ZOIA L. XXXVII Congresso Med. Interna, 1931.

III.

Consorzio e Dispensario Antitubercolare di Reggio nell'Emilia.
Direttore: Dott. Sp. Luigi Barchi.

Contributo clinico allo studio della collasso-terapia bilaterale.

Dott. Sp. Luigi Barchi, direttore — Dott. Guido Leoncini, assistente.

Dal giorno in cui Carlo Forlanini dettò alla scienza i concetti e le precise indicazioni del pneumotorace artificiale grande cammino ha percorso la collasso-terapia.

I concetti fondamentali del Forlanini sono ancora oggi pietre basilari su cui si fonda la terapia della tubercolosi: nel corso degli anni e dell'esperienza clinica, altre idee si sono aggiunte sì che nuova luce fu proiettata sull'interessante problema che oggi vien guardato in una visione più poliedrica e più precisa.

Si era osservato da tempo che l'azione terapeutica del pneumotorace si ripercuoteva non solo sul polmone collassato, ma spesso anche su quello del lato opposto se questo presentava all'atto della costituzione pneumotoracica, segni di lesioni iniziali; che anche a distanza si potevano notare benefiche influenze sia su localizzazioni specifiche extra-polmonari sia anche su tutto l'andamento delle funzioni organiche, ottenendosi aumento del peso corporeo, miglioramento delle condizioni generali e della crasi sanguigna, esaltazione dei poteri isto-umorali della difesa organica.

Si vide infine che in molti casi il pneumotorace esplicava sino dai primi momenti, un'azione favorevole sul processo specifico polmonare quando cioè il polmone era appena deteso e non ancora collassato. Gli osservatori conclusero quindi che per conseguire la guarigione clinica della tubercolosi non era necessario collassare fortemente il polmone (Ascoli), bensì, con maggiore beneficio e con minore rischio potevasi semplicemente detendere il polmone usando cioè di un collasso ipotensivo, la cui azione si sarebbe esplicata sopratutto sulle parti ammalate per la diminuzione della tensione elastica nella sede della lesione polmonare, lasciando liberamente funzionare le parti sane (pneumotorace elettivo); come studiarono e dimostrarono sperimentalmente: Parry Morgan, Morelli, Omodei Zorini, Hendler, Stilvemann, Kindeberg, ecc. Con l'introdursi del pneumotorace ipotensivo nella pratica tisiatrica, sembrò perdere valore l'interpretazione dell'azione prettamente meccanica del pneumotorace artificiale, quale fattore di guarigione del processo patologico.

Di qui un pullulare di teorie tendenti a spiegare l'azione del collasso del polmone con altri concetti: azione immunitaria, funzionale, biologica, azione vaccinica per rapido passaggio in circolo delle sostanze tossiche quasi spremute dal polmone; aumento dell'indice opsonico, modificazione della circolazione sanguigna e linfatica per la stasi artificialmente determinata nel polmone collassato.

Altre teorie ancora potrebbero essere aggiunte a questa rapida elencazione. Molte di queste si spinsero tant'oltre da suggerire applicazioni pratiche a nostro parere, male consigliabili quali ad es., l'applicazione di un pneumo dal lato sano in caso d'impossibilità tecnica di eseguire un pneumo dal lato ammalato.

In simile caso riteniamo essere ormai canone sicuro il sostituire al pneumotorace la collasso-terapia chirurgica.

Le opinioni alle quali abbiamo fugacemente accennato ebbero indubbiamente il grande pregio di preparare per così dire il terreno e l'ambiente sul quale doveva sorgere e prendere veste scientifica il pneumotorace bilaterale (P. B.).

Nè poteva questa sembrare una assurdità tecnica se si ricorda che la bibliografia medica non era allora priva di osservazioni fatte su malati affetti da pneumotorace spontaneo bilaterale (Hochenegg, Condrai-Hellin) e da pneumotorace monolaterale con pneumo spontaneo o versamento pleurico dal lato opposto; e se si tiene presente che qualche chirurgo di fronte ad empiemi bilaterali non aveva esitato ad eseguire delle costotomie bilaterali, creando così un doppio pneumo comunicante con l'esterno.

Ciò non pertanto l'opinione dominante sino al secondo decennio del secolo ventesimo era la dottrina affermante che il movimento respiratorio del polmone non poteva avvenire se non a pressioni endopleuriche negative, e che quindi un pneumotorace bilaterale simultaneo doveva rendersi necessariamente fatale per il paziente.

Maurizio Ascoli che non condivideva affatto tale opinione generale convinto come era « che una semplice detenzione del polmone riducendo la sua tensione elastica media ad un grado inferiore al normale, poteva effettuare dei miglioramenti e delle guarigioni, ritenendo sempre che la immobilizzazione intesa nel senso assoluto del Forlanini poteva riuscire dannosa per la forte pressione endopleurica richiesta » (forti spostamenti del mediastino, disseminazioni contro-laterali), dimostrò per primo la possibilità e la utilità clinica del pneumotorace bilaterale.

E l'Ascoli unitamente al Fagiuoli avvalendosi di tecnica ipotensiva praticò per primo il pneumotorace bilaterale nel 1912, esponendone i risultati per la prima volta, nel 1912 al Congresso Internazionale di Roma. Di poi nuovi studi particolarmente numerosi in questi ultimi anni seguirono a quelle prime esperienze.

È chiara e logica la evoluzione che nel tempo subì l'applicazione del pneumo bilaterale; da principio con questa tecnica vennero trattati solamente i casi più gravi (onde fu detto pneumo della disperazione). In seguito lo si applicò in quei casi in cui le lesioni erano meno progredite e di recente insorte ed i risultati furono subito soddisfacenti.

Su questo indirizzo ha continuato la Scuola Italiana (Ascoli e Collaboratori). Anzi si ha la impressione da ciò che molti Autori affermano (Fagiuoli, Mendes, Fici, Cherubini, ecc.) che più che al pneumo bilaterale simultaneo oggi si guardi al pneumo successivamente bilaterale.

Infatti i più ammettono che la prima indicazione del pneumo bilaterale si abbia nell'insorgere di lesioni evolutive nel polmone opposto nel corso di pneumo monolaterale.

Ciò del resto è il pensiero dello stesso Ascoli. Solo in caso di lesioni bi-

laterali contemporanee, circa della stessa entità, ma limitate, si deve intervenire con un pneumo bilaterale simultaneo (Ascoli, Mendes, Carpi, ecc.).

Anche in tali casi però alcuni Autori preferiscono intervenire dal solo lato più colpito; od almeno agire da entrambi i lati in tempi successivi con rifornimenti effettuati in sedute diverse (Monaldi).

U. Carpi ricorda che l'applicazione del pneumo dal solo lato più colpito può determinare la regressione delle lesioni controlaterali (Ascoli, Alexander, Leon-Kindberg). Così il Carpi riassume la linea terapeutica che egli segue limitando il pneumo bilaterale simultaneo solamente in caso di lesioni bilaterali di pari entità e misura.

Altre indicazioni all'applicazione del pneumo bilaterale simultaneo sono rappresentate per l'Ascoli da casi di emottisi di provenienza indiagnosticabile, data la bilateralizzazione delle lesioni. Questo A. è favorevole inoltre al pneumotorace contro-laterale correttivo in caso di inefficienza del primo pneumotorace (Parodi-Ascoli), e in caso di forte spostamento od ernia del mediastino. A correggere la influenza del pneumo monolaterale sul cuore e sul mediastino fu applicato un pneumo controlaterale detto di sostegno (Giuffrida, Randone, Frigerio, Assmann).

Tralasciando di ricordare, anche se brevemente, i particolari di tecnica e le indicazioni ben precise sulla scelta dei pazienti e sulla valutazione della loro resistenza organica, particolari che sono a conoscenza di ogni tisiatra, vogliamo invece far notare che molti Autori sono ancora alquanto scettici sui risultati che si possono ottenere col pneumo bilaterale.

G. Mendes, ad esempio, lo considera un intervento di eccezione pur riconoscendone la utilità. L. Cherubini ricorda come siano ancora oggi pochi i casi con esito favorevole. Altri AA. dichiarano d'intervenire con molta prudenza con il pneumotorace bilaterale e solo dopo avere inutilmente fatto ricorso a quanto può offrire la terapia antitubercolare.

Omodei Zorini che per l'applicazione del pneumo bilaterale ha ideato un suo proprio apparecchio, in una succosa correlazione esposta nel IV Congresso Nazionale di tisiologia in Bologna, rende noti interessanti dati fisiopatologici sul pneumo bilaterale raccolti in collaborazione col suo allievo Monaldi e conclude che il pneumo bilaterale è ben tollerato dal paziente purchè sia guidato da mani esperte, che valutino intelligentemente la resistenza dell'organismo alle abnormi condizioni respiratorie; e ciò dopo aver saggiato le condizioni organiche locali e generali attraverso la capacità vitale del polmone, la frequenza del respiro, l'aria corrente, l'indice di Strohl, l'apnea volontaria, l'indice di superficie, la ventilazione polmonare, il metabolismo basale, e la funzione cardiovascolare.

Dumarest convinto fautore del pneumo unilaterale propende molto meno per il pneumo bilaterale, dal quale teme l'insorgere dell'anossiemia e al quale preferisce un trattamento sanocrisinico e sanatoriale; oppure, specie nelle forme a decorso poco attivo, la frenicoexeresi.

Occorre dichiarare e concludere che ancor oggi il pneumo bilaterale non è accetto a tutti i tisiologi ed è ben lungi dall'essere indenne da critica, mentre merita ancora ulteriore studio e più approfondito perfezionamento.

*
* *

Considerazioni analoghe si possono svolgere nei riguardi delle modalità di un altro intervento: la collasso-terapia bilaterale del polmone, per via chirurgica. Vogliamo qui alludere alla frenico-exeresi bilaterale.

Nel 1911 Von Stürtz propose per la prima volta l'intervento sul frenico in caso di localizzazioni specifiche polmonari dei lobi basali attribuendo alla paralisi del diaframma una azione favorevole sul processo patologico.

I primi casi di questo intervento condotti con esito lusinghiero, sembrano doversi attribuire alla Bardenheuer ed in seguito al Janerbruch, Walter e Scheppelmann. Accanto ai dati di questi Autori si aggiunsero ben presto numerose altre osservazioni attestanti che non sempre al taglio del frenico segue la paralisi del diaframma. Nacque allora la proposta di Goetze di sostituire al semplice taglio del frenico la exeresi di un tratto di questo nervo. E ne seguì la proposta del Felix (1922) di operare uno strappamento più vasto possibile del nervo onde sopprimere ogni possibile anastomosi. L'idea del Felix venne accolta favorevolmente ed ancor oggi eseguita dalla maggioranza dei chirurghi del torace.

Se la frenico-exeresi trovò la sua prima applicazione in localizzazioni specifiche delle basi polmonari ed anche in lesioni non specifiche come bronchiectasie, ascessi ed empiemi, in seguito venne adottata con esito favorevole anche in localizzazioni alte, non molto estese ed in tutti quei casi ove non vi sia possibilità od indicazione di intervenire con un pneumotorace.

Di poi sulle orme del pneumotorace bilaterale si pensò di ricorrere alla bilateralità dell'intervento chirurgico. Per quanto la maggioranza degli Autori abbia ancor oggi poca esperienza sulla frenico-exeresi bilaterale o ne neghi addirittura la convenienza; tuttavia alcuni AA. constatarono a seguito della frenico-exeresi mono- o bilaterale un andamento più lento e quasi un fugace arresto nell'evoluzione della malattia che però riprende coll'andare del tempo, assai spesso, il suo letale andamento.

Talora la frenico-exeresi venne anche associata al pneumotorace artificiale per ottenere con buoni risultati un collasso bilaterale del polmone (Redaelli ecc.).

È certo che scorrendo la bibliografia inerente all'argomento desta meraviglia constatare come al complesso di ricerche di laboratorio, di idee e di interpretazioni patogenetiche, di impostazione di ipotesi lungamente maturate, non segua parallelo un adeguato corredo di esperienze cliniche e di casistiche accuratamente esposte e dichiarate: non è certo avventato notare che l'esperienza clinica non ha ancora dato su questo punto, alle idee ed alle speranze dei tisiologi, il necessario suffragio.

Pienamente convinti che le dottrine cliniche abbiano diritto di vita solo quando siano suffragate da lunga esperienza condotta sull'uomo, ci siamo indotti ad esporre i primi risultati di nostre modeste ricerche ed osservazioni svolte su soggetti sottoposti a pneumotorace bilaterale e su altri affidati al chirurgo per la frenico-exeresi bilaterale, quando il pneumotorace si mostrava inapplicabile per difficoltà tecniche legate all'impervietà del cavo pleurico.

Le nostre osservazioni sono dimostrative soprattutto perchè riflettono un gruppo di ammalati, che per disagiate condizioni economiche non poterono quasi mai associare all'intervento, il conforto di cure climatiche e sanatoriali; sovente alcuni di questi per dura necessità, non poterono neppure fruire di un adeguato riposo dopo l'intervento. Si tratta di pazienti venuti alla nostra osservazione con estese lesioni in entrambi i polmoni, condizioni che, per noi, rendeva necessario non soprassedere, nè partire dall'applicazione del pneumotorace su di un lato solo, ma intervenire simultaneamente su entrambi i polmoni.

Condividendo il pensiero di Omodei Zorini, noi abbiamo praticato il pneumo bilaterale in maniera simultanea e cioè nella medesima seduta; partendo dal concetto che intervenendo a distanza anche di pochi giorni su di un lato e poi sull'altro, accade di dar luogo ad un alterno spostamento mediastinico non certo giovevole agli effetti della cura.

L'esperienza ci ha poi dimostrato che, in pratica, questo procedimento tecnico va accolto con molta cautela e restrizione, come d'altronde afferma lo stesso Omodei Zorini. Passiamo ora senz'altro all'analisi della nostra casistica, cui faremo seguire alcune considerazioni e conclusioni cliniche.

Premettiamo per ordine di esposizione, i casi trattati col pneumotorace bilaterale a quelli operati di frenico-exeresi ugualmente bilaterali.

CASISTICA PERSONALE SUI PNEUMOTORACI BILATERALI.

Caso I. — M. B., ferroviere, di anni 43, coniugato, con donna e prole sana.

Si presentò alla prima osservazione il giorno 16 ottobre 1931 e si riscontrò una forma di broncopolmonite caseosa-ulcerativa, in fase subacuta estendentesi alla metà superiore, da entrambi i lati. Bacillo di Koch presente nell'escreato. Venne sottoposto qualche giorno dopo, in collaborazione col medico curante, all'applicazione di un duplice pneumotore simultaneo, che il P. sopportò abbastanza bene. Nei primi mesi di cura, ove venne prescritto un rigoroso riposo in letto, si osservarono il dileguare delle ipertermie, dei sudori notturni, e una diminuzione notevolissima di tosse e di escreato; a distanza di tre mesi dalla prima introduzione di pneumotorace bilaterale, insorsero delle aritmie, che dopo circa un mese dileguarono spontaneamente. Durante questo periodo non venne abbandonata la collassoterapia, ma le introduzioni vennero eseguite in sedute alterne e con minore quantità di gas.

Superata questa breve fase di disordini funzionali cardiaci, la cura pneumotoracica venne continuata con introduzioni simultaee, dosate pressapoco come nei primi tre mesi (ogni rifornimento di circa 300 cc. e sempre a pressioni negative).

Il P. continuò per un anno una cura sistematica, indi sentendosi in pieno vigore fisico, volle contro il nostro parere, riprendere il lavoro ed abbandonare la collassoterapia. D'allora ad oggi non ha eseguito altre cure all'infuori di qualche serie di iniezioni ricostituenti.

Il confronto fra i radiogrammi eseguiti ad intervalli di mesi, parallelamente ai reperti semeiotici, dimostra chiaramente come ad un quadro di tubercolosi evolutiva si sia andato gradatamente sostituendo una sindrome di lenta involuzione fibrosa.

Caso II. — Riguarda un commesso di negozio di anni 24, scapolo, C. F.

Visitato la prima volta il 15 marzo 1933 risultò affetto da una forma subacuta, emoftoica, evolutiva (bronco-polmonite caseosa-ulcerativa, alla metà superiore, bilaterale), con Koch positivo nell'escreato. L'esordio risaliva verosimilmente all'anno precedente. Peso corporeo diminuito di cinque chilogrammi.

Venne sottoposto, in collaborazione con altro collega, nella sua abitazione privata, a doppio pneumo simultaneo. Circa quindici giorni dopo la costituzione del pneumo bilaterale, osservammo la scomparsa della febbre, dei sudori notturni, il ripristino dell'appetito e tutti i soliti sintomi, che accompagnano le costituzioni dei pneumi unilaterali, bene applicati.

Nel giugno 1933 il peso corporeo era aumentato di circa quattro chilogrammi, e il confronto radiografico, pur a così breve distanza, metteva in evidenza una forte diminuzione dei fatti essudativi, con comparsa di chiazzette produttive in numero cospicuo.

Verso la fine di giugno il pneumotorace si complicò con una pleurite essudativa bilaterale, che passata dalla fase acuta in quella cronicizzante, causò la perdita a sinistra del pn., mentre a destra, nonostante la presenza di aderenze, fu possibile mantenere per qualche tempo un pneumo efficiente. Nell'inverno dello stesso anno il P. venne inviato in un sanatorio di lago, ove il trattamento collassoterapico venne abbandonato definitivamente.

Dopo cinque mesi di soggiorno sanatoriale, il P. fece ritorno a casa, ove non eseguì cure di sorta all'infuori di un regime di vita in relativo riposo.

Visitato recentemente (30 maggio 1935), notammo un quadro di fibrosclerosi bilaterale, con postumi di pleurite, e gli consigliammo di farsi ricoverare in un sanatorio montano, ove egli trovasi presentemente.

Caso III. — B. A., coniugata, con prole sana, di anni 35, contadina.

Capitò alla prima osservazione il 5 dicembre 1933 e l'esame clinico-radiologico mise in evidenza una chiara fibro-caseosi ulcerativa bilaterale con Koch positivo nell'escreato. Venne qualche giorno dopo applicato un pneumotorace bilaterale simultaneo, che apportò gli stessi primi felici risultati, conseguiti nei due casi precedenti. Continuammo per tre mesi la cura collassoterapica, con progressivo miglioramento nelle condizioni locali e generali, indi per motivi superiori alla nostra volontà, il pneumotorace venne inopportunamente abbandonato. Rivedemmo la P. dopo qualche tempo e dovemmo constatare che colla cessazione del pneumotorace bilaterale, coincisero segni evidenti di ripresa evolutiva (febbricole, sudori notturni, aumento di tosse, diminuzione di peso corporeo, ecc.) tanto da consigliare i famigliari a riprendere il trattamento collassoterapico, abbandonato senza alcuna ragione.

Ritentammo l'applicazione, ma inutilmente, per aderenze pleuriche formatesi in entrambi i lati. L'ammalata continuò a febbricitare, a peggiorare lentamente, fino a spegnersi il giorno 3 febbraio 1935.

Caso IV. — R. G., scapolo, di anni 24, autista.

Si presentò alla nostra osservazione il giorno 4 ottobre 1934, accusando da circa due anni tosse mattutina, umida, scarsa, frequenti emottisi, sudori notturni, malessere serotino, dimagrimento notevole. Alle indagini cliniche e radiologiche emerse un reperto di fibrocaseosi ulcerativa bilaterale al 1/3 superiore, prevalente a sinistra. Koch positivo nell'escreato.

Venne sottoposto a pneumo bilaterale, poco dopo; e pur riuscendo poco efficiente il pneumo dal lato destro, per presenza di aderenze pleuriche, si assistè ad un lento miglioramento delle condizioni locali e generali, cui si accompagnarono una diminuzione di tosse, di espettorato, la scomparsa dei sudori notturni, il ritorno dell'appetito, ed un lieve ma costante aumento di peso corporeo. Il P. è tuttora in cura di pneumotorace bilaterale.

A differenza dei casi precedenti, la tecnica seguita non fu quella simultanea, ma a costituzione alterna e a rifornimenti per lo più, asincroni.

Caso V. — A. P., di anni 19, celibe, commesso.

Venne alla nostra prima osservazione il 10 ottobre 1934. Le ricerche cliniche, radiologiche e di laboratorio misero in evidenza una lobite superiore destra per cui fu sottoposto all'applicazione di un pneumo unilaterale il 14 ottobre 1934.

Rivisitato al dispensario nel gennaio successivo, notammo un miglioramento notevolissimo delle condizioni generali del P., scomparsa della febbre e delle sudorazioni notturne; la tosse limitata a qualche raro colpo nelle ore mattutine.

Improvvisamente però verso la fine del mese di maggio, il P. si aggravò, e ricomparvero la febbre e tutti i sintomi di una poussée evolutiva acutissima, che all'esame clinico e radiologico venne localizzata al terzo medio del polmone controlaterale. S'intervenne immediatamente con un nuovo pneumo a sinistra, mantenendo in efficienza il pneumo dell'altro lato.

A tutt'oggi sembra che l'intervento abbia avuto ragione del processo morboso.

Accanto a questi cinque successi, dobbiamo annoverare altri sei casi in cui l'applicazione bilaterale del pneumotorace non potè apportare un miglioramento apprezzabile.

Si trattava di persone affette da forme acutissime ed assai estese e nelle quali l'insuccesso della collassoterapia bilaterale non potè essere imputato totalmente al metodo, anche perchè oltre alla gravità estrema dei casi, esistevano sinfisi pleuriche tali da ostacolare la formazione di pneumotoraci realmente efficienti.

In un quinto caso (B. A., di anni 14) poco dopo la costituzione del pneumotorace bilaterale simultaneo, assistemmo impotenti, all'esplodere di un

quadro di meningite specifica, che in due settimane condusse alla tomba la P.

L'ultimo insuccesso è certamente il più grave e il più doloroso.

Si trattava di una inferma (L. I.) che presentava una forma acutissima di tubercolosi polmonare bilaterale, localizzata ai lobi superiori (broncopolmonite ulcero-caseosa). S'intervenne con un pneumotorace bilaterale simultaneo che, quando già sembrava dare qualche segno di miglioramento, si complicò improvvisamente, una notte, con un duplice pneumotorace spontaneo, formatosi in seguito a violento colpo di tosse. Tutti i nostri tentativi terapeutici non valsero che a lenire le sofferenze della P. e a ritardare di qualche giorno l'esito fatale.

CASISTICA PERSONALE SULLA FRENICO-EXERESI.

Caso I. — D. V., di anni 23, maritata, contadina.

Venne a sottoporsi alle nostre indagini il 20 aprile 1933, riferendoci che da tre mesi lamentava tosse insistente, elevazioni termiche serali, sudori profusi, cospicua diminuzione di peso corporeo (oltre sei chilogrammi). La diagnosi posta fu di fibrocaseosi ulcerativa bilaterale, prevalente a sinistra, con esiti di pleurite bibasale.

Qualche giorno dopo venne tentata l'applicazione di un pneumo bilaterale il quale non riuscì che a costituire qualche piccola bolla gassosa.

Si consigliò un intervento di frenico-exeresi bilaterale, che venne eseguito nella Clinica chirurgica della R. Università di Bologna.

Dimessa dopo circa un mese dal luogo di cura, l'ammalata, ritornata al proprio domicilio, cominciò a migliorare, e vide scomparire le ipertermie serotine, diminuire la tosse, mentre l'appetito riprendeva in modo vivace.

Le condizioni generali e locali, seguite anche dall'indagine radiologica, continuarono progressivamente a migliorare e nell'aprile 1934 l'esame clinico e radiografico accertava la trasformazione della forma in un quadro di fibrosi. Si osservava al radiogramma, per quanto riguardava il mediastino che, prima dell'intervento chirugico, appariva spostato verso sinistra, il ritorno in asse degli organi mediastinici, che in tal modo, col risucchio dei due emidiaframmi, corressero la loro posizione.

L'andamento involutivo della forma morbosa continuò con ritmo pienamente soddisfacente sino a tutta la primavera del 1934, trascorsa la quale, comparve purtroppo una nefrite acuta, che condusse a morte la P., il 22 agosto 1934.

Caso II. — D. L., d'anni 33, maritata, senza prole, casalinga.

Visitata nell'ottobre 1933, fu riscontrata affetta da fibro-caseosi ulcerativa bilaterale prevalente a destra.

Essendo riusciti inutili i tentativi di applicare un pneumotorace bilaterale, fu affidata al chirurgo che l'operò di frenico-exeresi bilaterale.

Ebbe a trarre un giovamento per circa due mesi, indi la forma riprese il suo andamento evolutivo e la P. morì qualche mese dopo (25 febbraio 1934).

Caso III. — M. G., di anni 24, casalinga, nubile.

Nell'ottobre 1933 ricorse al nostro parere, e notammo una bronco-polmonite ulcerocaseosa, diffusa su tutto l'ambito polmonare. Si tentò un pneumotoracce bilaterale, che riuscì vano per obliterazione del cavo pleurico, in entrambi i lati. Operata di frenicoexeresi bilaterale, superò felicemente l'intervento, nonostante l'estrema gravità delle condizioni generali.

All'intervento seguì un discreto miglioramento per circa un mese e mezzo, indi si assistè ad un penoso aggravarsi delle lesioni polmonari che condussero la P. a morte il giorno 13 marzo 1934.

Caso IV. — N. M., di anni 25, nubile, contadina.

Fu a noi inviata la prima volta il 27 marzo 1933. Accusava dolori puntorii al torace, tosse secca, al suo dire, scarsissima, diminuzione notevole di peso corporeo, senso di astenia e assenza, a quanto affermava la P., di febbre e di sudori notturni. L'esame obbiettivo era piuttosto scarso, mentre l'osservazione radiologica pose in chiara evidenza l'esistenza di una miliaris lenta ematogena, con focolai di bronco-polmonite disseminati sul-

l'intero ambito polmonare. Essendosi resa insufficiente l'applicazione del pneumotorace, venne sottoposta all'intervento chirurgico senza però apprezzabile risultato.
È doveroso qui annotare che poco tempo dopo l'intervento, per presenza di anastomosi anomale, si ripristinò la funzione diaframmatica. Verso la fine, il quadro si complicò con una nefrite che accelerò l'esito mortale (27 agosto 1934).

Conclusioni.

Le nostre osservazioni possono così riassumersi e concretarsi: noi abbiamo sperimentato nelle più rigorose condizioni cliniche, trattandosi di malati poveri cui veniva a mancare come abbiamo notato, ogni restante conforto terapeutico e nei quali le variazioni d'andamento della malattia non potevano collegarsi con altri fattori, all'infuori di quelli connessi con l'intervento da noi praticato.

Il pneumotorace bilaterale praticato su 11 casi non ha influenzato sensibilmente in 6 casi il decorso fatale della malattia. In 5 casi invece si ottenne un lusinghiero miglioramento quasi immediato che in quattro casi, è poi divenuto duraturo.

A distanza di vari mesi o di qualche anno i pazienti pur non potendo ancora essere considerati clinicamente guariti, mostrano tuttavia condizioni locali e generali così soddisfacenti che denunciano un aspetto veramente salutare del pneumotorace bilaterale praticato.

Molto meno felici i risultati ottenuti dalla frenico-exeresi bilaterale: all'intervento magistralmente condotto dal prof. Paolucci, è seguìto in un solo caso un esito pienamente soddisfacente, interrotto poi da una mortale diffusione del processo ai reni: negli altri si ebbe un fugace miglioramento, clinicamente apprezzabile, effettuatosi nelle prime settimane seguìte all'intervento: indi la malattia riprese il suo andamento evolutivo e fatale.

Ogni conclusione sulla frenico-exeresi bilaterale in base ai nostri reperti è tuttavia precoce: troppo esiguo è ancora il numero dei casi per trarne deduzioni statistiche e troppo gravi erano i soggetti, su cui abbiamo operato. D'altra parte in tutta la letteratura è ancora assai scarsa l'esperienza clinica al riguardo.

Noi seguiteremo sulla via iniziata cercando di trarre all'intervento chirurgico, non più i casi di gravità estrema e di prognosi infausta, ma invece i casi ove il processo specifico localizzato ad entrambi i polmoni, non sia troppo esteso, pur lasciando presumere una fatale marcia evolutiva che non può essere arrestata od influenzata se non attraverso il riposo funzionale degli organi colpiti.

Nello studio poi della nostra casistica sulla frenico-exeresi bilaterale, non ci è sfuggita la frequenza (due casi su quattro), colla quale dopo l'intervento chirurgico, si è diffuso al rene il processo specifico.

La nostra esperienza clinica è troppo limitata per poter affermare un qualsiasi nesso tra la paralisi duplice del diaframma e lesioni susseguenti al sottostante apparato urinario, nesso in ogni caso non imputabile, nelle nostre osservazioni cliniche, alla tecnica operatoria, perchè non venne mai eseguita la narcosi generale eterea o cloroformica, ma una semplice e sapiente anestesia locale. Ciò non pertanto non intendiamo escludere rapporti tra la paralisi diaframmatica e la funzione renale, perchè ci è occorso anche in casi di semplici frenico-exeresi unilaterali, di notare una certa facilità alle complicanze renali, qualche tempo dopo l'intervento chirurgico. L'argomento re-

sta per noi tuttora allo studio, ed uno di noi (Barchi) riferirà prossimamente in altra comunicazione.

Nei confronti poi tra il pneumotorace bilaterale e la frenico-exeresi bilaterale, in base all'esperienza di questi nostri primi tentativi clinici, possiamo obbiettivamente affermare che i risultati migliori si ottengono sempre con la compressione gassosa del polmone, perchè la sola elastica e dosabile in voluta misura, la quale si avvera tanto nel caso di pneumo-monolaterale che di pneumo-bilaterale.

E venendo alla tecnica del pneumotorace bilaterale simultaneo dobbiamo aggiungere che la nostra esperienza ci ha guidati a condurre i rifornimenti ed in modo particolarissimo la costituzione, in maniera asincrona.

Il collega Leoncini riferirà prossimamente sull'argomento.

Possiamo intanto anticipare le seguenti considerazioni.

Il pneumotorace monolaterale molto spesso — anche nelle gravi forme bilaterali di eguale estensione e gravità — può già benevolmente influenzare il decorso clinico, se associato ad intense cure ricostituenti ed a lungo riposo. Si aggiunga che uno dei più gravi incidenti che può accadere nel pneumotorace bilaterale simultaneo è la formazione — come anche a noi è occorso — di un duplice pneumotorace spontaneo ad esito quasi sempre infausto; eventualità che viene dalla particolare friabilità del polmone, il quale perde la sua normale elasticità e consistenza per le condizioni anatomo-patologiche della pleura e del parenchima polmonare, colpito dal processo specifico.

È chiaro che ove non urga un intervento tanto energico quanto di estrema risorsa, è bene procedere con quella maggior cautela di tecnica terapeutica, quale viene offerta dal pneumotorace bilaterale asincrono e cioè condotto alternativamente ed in studiata misura nell'uno e nell'altro dei due cavi pleurici.

RIASSUNTO.

Gli AA. portano il loro contributo clinico-statistico (15 casi) allo studio del problema inerente alla collassoterapia bilaterale, di cui affermano l'utilità e l'efficacia, purchè la scelta dei casi clinici sia guidata da mente matura e gli interventi siano affidati a mani esperte. Accennano poi a particolarità tecniche ed alla frequenza, da essi riscontrata, di lesioni renali, consecutive agli interventi sul frenico. Su quest'ultima complicazione verrà in seguito più ampiamente riferito da uno dei due autori.

BIBLIOGRAFIA.

ABBOT. *Artificial bilateral pneumothorax.* Illinois med. J., 1920; Amer. Med. J., 1926, n. 37.

ALEXANDER. *Il significato del mediastino nel trattamento pneumotoracico.* Mediz. Welt, 1932, n. 15.

ANDRÉ et DE LOOZE. *La collapsothérapie bilat. Essai d'explication de la plus grande frequence des perforations pulm. au cours du deuxième pnx.* Rev. belge de la tuberc., 1928, n. 1.

ASCOLI N. e CARPI U. *Der gleichzeitig doppelseitiger kunstlicher Tiefdruck pnx.* Ergebn. jnn. med. u. Kinderkl., 1930, n. 38.

ASCOLI M. e LUCACER. *Pneumotorace bilaterale simultaneo.* Relazione al IV Congresso Naz. Fasc. per la lotta contro la tubercolosi, Bologna, 1931.

ID. ID. *Le pnx. bil. simultané.* Paris, Masson, 1932.

BACMAISTER A. *Complicazioni del pnx. bil.* Mediz. Welt, 1932, n. 15.

BARTIMMO M. *Contributo alla casistica della freniceclomia.* L'azione antitubercolare, a. IV, 1933, n. 1, pag. 36.

BESANÇON F. et JACQUELIN. *Contribution à l'étude du pnx. thérap. Le pnx. bil. simultané.* Revue de la tub., 1924, n. 3.

BIANCHI. *Sul pnx. terapeutico bil. simultaneo.* Folia medica, sett. 1932.

BORDET F. e PARODI F. *L'influence d'une insufflation sur les pressions du côté opposé dans le pnx. double.* Revue de la tub., 1926, n. 3.

BRECCIA G. *A propos du pnx. art. bil. simultané.* Presse méd., 1926, n. 64.

CARPI U. *Pneumotorace artif. successivamente bil.* Atti di Med. biol. della Lombardia in Milano, seduta 17 marzo 1924.

ID. *La ventilazione polmonare nei sani sottoposti a riduzione sperimentale dell'escursione respiratoria.* Gazzetta med. ital., 1910.

ID. *Pneumot. bilat. simultaneo.* Correlazione al IV Congr. Naz. Fasc. per la lotta contro la tubercolosi, Bologna, 1931.

CASTELLI. *La frenico-exeresi nel pneumotorace artificiale ecc.* L'Ospedale Maggiore, 1926, n. 3.

CASTIGLIONE. *L'exeresi del frenico nelle lesioni tubercolari.* Relazione al XXXII Congresso ital. di Chirurgia.

CHAUFFARD. *La Phr. dans la dilatation des bronches.* La Clinique, 1925, n. 4.

CHABAUD. *La bilatéralisation et son traitement.* Thèse de Paris, 1925 (Jouve, édit.).

CHERUBINI. *Il pneumotorace bilaterale.* Correlazione al IV Congresso Naz. per la lotta contro la tubercolosi, Bologna, 11-14 ottobre 1931-IX.

CIPOLLINO. *La fren. nella tuberc. polmonare.* Relazione alla Società Novarese di cultura medica, 4 maggio 1925.

CURTI A. *Collasso elettivo e pnx. bilat. simul.* Tubercolosi, 1930, III.

DE CASTIGLIONE E. *Il pneumo sintomatico.* Rivista Osp. Magg., n. 2, 1927.

DUMAREST F. e BRETTE P. *La pratique du pnx. et la colapsothérapie chirur.* Paris, éd. Masson, 1929.

EPIFANIO G. *Osservazioni radiologiche sulla meccanica del pneumotorace artificiale.* Atti IV Congresso Rad. Med., Modena, 1922.

ID. *Meccanismo d'azione della collassoterapia.* Annali Clin. Med. e Medic. sperim., XII, n. 2, Palermo.

FAGIUOLI A. *Il pneumotorace bilaterale.* Correlazione al IV Congresso Nazion. per la lotta contro la tubercolosi. Bologna, 11-14 ottobre 1931-IX.

FERRARI V. *Il pneumotorace bilaterale nella cura tuberc. polm.* Casa edit. Sperling e Kupfer S. A., Milano, 1933.

FICI V. *Sul pneumotorace bilaterale.* Correlazione al IV Congresso Naz. per la lotta contro la tubercolosi . Bologna, 11-14 ottobre 1931-IX.

FLEISCHNER. *Il collasso selettivo delle parti malate del polmone nel pnt.* Riv. di Patologia e Clin. della tubercolosi, 1928, VIII.

FRAENKEL. *Fall von doppelseitingen Pnx.* Klin. Wschr., 1924, n. 23.

FORLANINI E. *Di alcuni casi di pnx. contemporaneamente bil.* Riforma Medica, 1925, 4.

FORTUNATO. *La fren. nella cura della tubercolosi polmonare.* Radiochirurgia, 1927, n. 1.

GALDI. *La cura chirurgica della tuberc. polm.* Archivio e Atti Soc. It. di Chirurgia, 1926.

HELLIN D. *Der doppelseitige Pnx. und die Unabhänglighkeit der Lungenrespiration von den Druckverhältnissen.* Mitt. Grenzgeb. Med. Chirur., 1917, 17.

IRACI A. *L'associazione omolaterale della frenico-exeresi al pneumotorace terapeutico nella tuberc. polm.* Lotta contro la tub., anno 1933, n. 1.

LAMBERTI BOCCONI. *La frenico-exeresi nella cura della tubercolosi polmonare.* Riv. di Pat. e Clinica della tubercolosi, anno I, V.

LÉON KINDBERG M. *Le pnx. bilat.* Progrès Méd., 1928, n. 2.

LEOTTA M. *Il pn. bilaterale alternativo e simultaneo.* Relazione al 32° Congresso Soc. Ital. Chirurg., Padova, 1926.

ID. *Trattamento chirurgico della tbc. polmonare.* Archivio e Atti della Società it. di chir., 1926.

LONGO A. *Sul pn. bilat.* Tubercolosi, 1931, n. 12.

LUZZATTO G. *Pneum. spontaneo nel corso del trattamento collassoterapico bilaterale.* Comunicazione all'Accademia Lancisiana di Roma, febbr. 1931.

LUZZATTO FEGIZ. *Sulla elisione rapida di caverne tubercolari del polmone dopo frenicectomia.* Rivista di Patologia e Clinica della tubercolosi, pag. 645, anno XIII, fasc. IV.

LIEBERMEISTER G. *Ueber den doppelseitigen künstlichen Pnx.* Zl. inn. med., 1928.

MARAGLIANO. *Relazione per la parte radiologica sulla cura chirurgica della tbc. polmonare.* Arch. e Atti della Soc. it. di chirurgia, 1926.
MENDES G. *Il pneumotorace bilaterale simultaneo.* Correlazione al IV Congresso Naz. per la lotta contro la tubercolosi, Bologna, 11-14 ott. 1931-IX.
MAURER. *La phren. dans les maladies pulmonaires.* Paris médical, 1926.
MONALDI V., BRECCIA F. *Il movimento respir. toracico nei pn. artific. incompleti e negli idropneumotoraci.* Riv. di Pat. e Clin. della tbc., 1930, n. 1.
MONALDI V. *La capacità respiratoria e la costituzione nei pneumotoracizzati.* Riv. Pat. e Clin. della tubercolosi, 1927, n. 7.
ID. *Sul pneumo bilaterale simultaneo.* Riv. di Pat. e Clin. della tbc., 1930, n. 12.
ID. *Contributo alla conoscenza della meccanica respiratoria. Osservazioni su portatori di pn. teraeut.* Ibid., 1923, n. 6.
ID. *Sul pn. bil. simul. Osservazioni cliniche e funzionali.* Ibid., 1930, n. 4.
MORELLI. *Il taglio del frenico nelle malattie dell'apparato respiratorio.* Bollettino della Società Medico-Chirurg. di Pavia, 1924.
MORELLI E. *Terapia del pn. spont.* Gazzetta med. italiana, 1911, n. 29.
ID. *La fisiopatologia del pn. artif.* Rassegna clin. scient. dell'I.B.I., 1928, n. 1.
MORELLI S. *Contributo allo studio del pnx. bilat. simultaneo.* Tubercolosi, 1927, n. 8.
MORELLI E. *Sistematizzazione dei vari metodi di terapia chirurgica della tubercolosi polmonare.* Lotta contro la tubercolosi, anno IV, n. 9.
MORGAN W. *Bilateral artif. pnx.* Lancet, 1927, II.
MORONE. *Su alcune particolarità anatomiche osservate nell'exeresi del n. frenico.* Bollettino Soc. Med. Chirurg. di Pavia, 1926.
MUGGIA. *Contributo alla casistica del pnx. bil. simul.* Riv. di Pat. e Clin. della tbc., 1931, n. 1.
OMODEI ZORINI A. e DI NATALE A. *Su di un caso di comunicazione tra le due cavità pleur. intervenuto nel corso di un pnx. bilat. simul.* Lotta contro la tubercolosi, 1933, n. 3.
OMODEI ZORINI A. *Sul pneumotorace bilaterale.* Correlazione al IV Congresso Nazionale per la lotta contro la tubercolosi. Bologna, 11-14 ottobre 1931-IX.
PARODI F. *Il doppio pnx. simult.* Rivista di Patologia e Clin. della tubercolosi, 1928, II.
ID. *Pneum. terap. Fisiomeccanica della respirazione e tecnica.* Ediz. Romana med., 1928, n. 12.
REDAELLI. *Contributo alla tecnica e casistica della frenicotomia e frenico-exeresi.* Comunicazioni al Congresso di Medicina Interna, Padova, 1926.
RICCI e MILANI. *La frenico-exeresi nella tubercolosi polmon.* Bollettino della Società Medic. Chirur. di Pavia, 1925.
ID. ID. *Esiti prossimi di fren.* Ibid., 1925, pag. 393.
ID. ID. *Frenico-exeresi in lesioni cavitarie alte.* Ibid., 1926, n. 6.
RICCI. *Frenico e versamento pleurico controlaterale.* Ibid., 1926.
RIST e COULAUD. *Grossesse survenue au cours d'un pnx. bilat.* Rev. de la tuberc., 1929.
ID. ID. *Un cas de pnx. thér. bilat.* Bull. Soc. méd. Hôp., Paris, 1927, n. 21-22.
RONZONI. *La frenico-exeresi dal punto di vista clinico e dei risultati pratici.* Bollett. Soc. Med. Chirurg., 1928, fasc. I.
SERGENT E. *Traitement préventif de la tub. pulm. du postpartum par l'établisement aussitôt après la delivrance d'un petit pnx. bilat.* Paris méd., 1926.
STÜRZ. *Aussprache zu Frischbier. Doppelseitige Ruhigstellung der Lungen.* Beitr. Kl. T.B.K., 1929, vol. 72.
ZANNELLI C. *Illustrazione di un caso di doppio frenico bilaterale.* Lotta contro la tubercolosi, anno IV, n. 9.

Roma, 1936 - Stab. Tip. Armani di M. Courrier C. FRUGONI, dir. - A. POZZI, resp.

Anno XLIII Roma, 1° Febbraio 1936 - XIV Num. 2.

"IL POLICLINICO"

SEZIONE MEDICA

fondata da GUIDO BACCELLI

diretta dal prof. CESARE FRUGONI

Clinico Medico di Roma.

SOMMARIO

LAVORI ORIGINALI

I.

Istituto di Patologia Medica della R. Università di Catania

Direttore: Prof. E. Greppi.

Sangue midollare e sangue circolante.

(Numero, diametro e resistenza osmotica delle emazie adulte, numero e diametro dei reticolociti).

L. Paolazzi (†) aiuto e lib. doc. — L. Spadaccini assist. volont.

Con questa ricerca noi ci siamo proposti di esaminare il numero e le proprietà fisiche dei globuli rossi maturi, il numero e il diametro dei reticolociti nel sangue midollare; il medesimo studio venne ripetuto contemporaneamente anche nel sangue circolante al fine di stabilire un raffronto.

Per « proprietà fisiche » dei globuli rossi si suole oggi intendere, almeno nei limiti dell'ematologia clinica (Greppi, Scotti Douglas, ecc.), la resistenza osmotica, il diametro e il volume dei globuli stessi. Di questi tre termini abbiamo preso in considerazione solo i primi due, ossia la resistenza osmotica e il diametro, occorrendo per la determinazione del volume quantità di sangue superiore a quella estraibile dal midollo; non abbiamo creduto opportuno l'uso dell'ematocrito per i forti errori prodotti dalla commistione al sangue midollare di grasso e del tessuto, nonchè dalla grande quantità di cellule della serie bianca e della serie rossa immatura. Il materiale midollare venne estratto mediante la puntura sternale coll'ago di Baserga e successiva aspirazione.

***

Gli eritrociti midollari rispondono tutti alle caratteristiche fisiche di gioventù, ossia nel midollo v'ha posto solo per i globuli rossi neoformati? Il pro-

---

Le ricerche e la stesura del lavoro spettano in egual parte ad ambedue gli Autori.

blema giudicato così a priori si risolverebbe in senso negativo, poichè bisogna tenere calcolo del *sangue di irrorazione midollare*, i cui globuli rossi hanno la composizione del sangue circolante. In più si presenta il sia pure ipotetico *fenomeno di accumulo* di eritrociti neoformati con funzione di riserva. Questo fenomeno di accumulo globulare intramidollare è ammesso da parecchi Autori, in analogia al comportamento dei globuli bianchi, senza però che se ne sia arrivati a una prova diretta: infatti ci è ignoto l'immediato destino dei globuli rossi neo-formati, se immediatamente il sangue d'irrorazione li veicola nel circolo, oppure se invece sostano entro il midollo e accumulandosi danno luogo a riserve.

L'accumulo midollare dei granulociti si rivela attraverso l'esame istologico; ma questo metodo non dice nulla a riguardo dei globuli rossi, i quali non possono venire valutati quantitativamente se non con apposito conteggio in camera di Zeiss o di Bürker: epperciò l'attuale studio sarà in grado di dire una parola in proposito. Però qualora esistesse l'accumulo eritrocitario intramidollare, crediamo lecito sospettare che questa condizione dei globuli comporti di per sè stessa modificazioni delle proprietà fisiche originarie, rispondenti alle osservazioni fatte da Paolazzi e Previtera nel sangue stagnante in vitro ed ai possibili riferimenti in vivo. Essi constatarono che già nelle prime ore dalla raccolta del sangue si abbassa la resistenza globulare minima e aumentano i globuli minimo-resistenti: non possiamo perciò escludere che tali modificazioni si ripetano anche nell'eventuale accumulo globulare intramidollare. A questo proposito si deve tenere conto anche dell'attività emolitica esplicata dal reticolo-endotelio midollare, come altro fattore attivo nel modificare la resistenza globulare.

Questo tentativo di discriminazione sulle proprietà fisiche del sangue midollare, derivato dalle attuali conoscenze, ci indirizza a non fare di una erba fascio, per quanto riguarda le medesime, di tutti gli eritrociti contenuti nel midollo, ma bensì a distinguere in essi varie categorie: quelli appartenenti al tessuto eritropoietico vero e proprio, quelli delle riserve, e quelli del sangue di irrorazione.

Infatti queste considerazioni valgono anche a mettere nel giusto significato il materiale estratto colla puntura sternale. Ciò che si aspira non è solo materiale formatore, ma un misto di questo con quanto d'altro il midollo contiene di estraibile, che è sangue d'irrorazione e forse eritrociti di accumulo; ed è un misto le cui componenti possono non avere proporzioni fisse, variando a seconda del preponderare dell'una sull'altra. Quest'influire sulla composizione del materiale estratto per opera della componente che è preponderante, se è un titolo a favore dello studio della patologia midollare, torna invece di svantaggio per la nostra ricerca che si è prefissa di indagare sulle proprietà fisiche originarie dei globuli rossi. Nè crediamo che più adatta a tale scopo si presti l'asportazione di materiale midollare a cielo scoperto, perchè anche in questo modo non si sfugge alla commistione con sangue circolante.

Epperciò il significato del materiale estratto colla puntura sternale è quello di un misto di globuli rossi appartenenti al tessuto eritropoietico, di globuli rossi del sangue di irrorazione e di quelli provenienti dalle loro eventuali riserve.

Se questa estensione di significato esclude l'indagine diretta ed esclusiva sui globuli rossi neoformati, e precisamente su quelli ancora racchiusi nel tessuto eritropoietico, onde conoscerne il grado di resistenza

osmotica originaria, tuttavia ci permette ancora di intravvedere e dedurre quali dovrebbero essere le proprietà fisiche dei globuli rossi neoformati. Tale possibilità dovrebbe scaturire dal raffronto fra il quadro delle proprietà fisiche del sangue midollare, nel significato sopradetto, ed il quadro del sangue circolante. Infatti ciò che a nostra conoscenza distingue i globuli rossi del midollo da quelli del sangue periferico è la maggiore quantità in quello di globuli neoformati, epperciò il senso in cui si sposta il quadro della resistenza globulare e la formula eritrocitometrica degli eritrociti midollari ci potranno rivelare le proprietà fisiche dei medesimi. Secondo Greppi e collaboratori i globuli rossi giovani si contano nella classe dei massimoresistenti e sono di volume il più piccolo; quelli giunti al termine del ciclo vitale sono minimo-resistenti e hanno il maggiore volume: dovremmo dunque aspettarci di trovare nel sangue midollare uno spostamento della resistenza globulare verso la resistenza massima e della formula eritrocitometrica verso la microcitosi.

Un secondo interesse che proviene dal raffronto delle proprietà fisiche del sangue midollare con quelle del sangue circolante riguarda il discusso problema della possibilità che gli eritrociti midollari acquistino, per condizioni patologiche, una resistenza osmotica inferiore alla norma, possibilità discussa a proposito della patogenesi almeno parziale dell'elevata distruzione eritrocitaria nell'ittero emolitico costituzionale. Dal Lauda è ammesso anche il fenomeno opposto ossia che il midollo possa produrre eritrociti di resistenza osmotica di grado superiore alla massima normale, e ciò precisamente nello stato splenoprivo. Quest'ultima ipotetica evenienza sarà prossimamente oggetto di discussione in base a ricerche eseguite da Paolazzi e Deleonardi.

Ma l'interesse maggiore, a nostro giudizio, che deriva dal raffronto fra midollo e sangue circolante rispetto al numero degli eritrociti e alle loro proprietà fisiche, riguarda il problema delle non infrequenti incongruenze fra la crasi sanguigna, il sangue circolante e l'attitudine funzionale del midollo. Queste evenienze si presentano sia per la serie rossa sia per i globuli bianchi, tanto che si è parlato della presenza di una « soglia midollare », la quale per determinate condizioni potrebbe innalzarsi oppure abbassarsi: le influenze della milza sul midollo avrebbero per l'appunto come oggetto la barriera funzionale che separa i focolai eritropoietici dal sangue circolante, nel senso che la splenomegalia la innalzerebbe, mentre lo stato splenoprivo la abbasserebbe (Greppi).

Alla osservazione del numero dei globuli rossi e delle loro proprietà fisiche venne aggiunta quella del numero dei reticolociti, anch'essi contati contemporaneamente in periferia e in midollo. Secondo una recente ricerca di Joung e Osgood il numero dei reticolociti nel midollo sarebbe uguale a quello nel sangue circolante anche in condizioni di crasi sanguigna alterata. Qualora questi risultati fossero stati da noi confermati, sarebbe ovvio che la ricerca della quantità dei reticolociti non meriterebbe il significato di criterio nelle intenzioni sopraesposte: essendo invece i nostri risultati differenti perchè nel midollo, con altissima frequenza, la quantità dei reticolociti è superiore, crediamo ancora nell'utilità della loro ricerca. È infatti da ricercarsi se la quantità dei reticolociti nel midollo è mutevole come nel sangue circolante e se ne ha l'uguale significato; e inoltre se sussiste un rapporto di quantità fra i reticolociti in questi terreni.

Dei reticolociti venne esaminato anche il diametro, nel midollo e nel

sangue circolante. Anche questa ricerca tocca per un altro aspetto la conoscenza dei rapporti che intercedono fra i reticolociti midollari e quelli circolanti, in condizioni normali e patologiche.

Elencando questi problemi derivanti dallo studio della quantità degli eritrociti midollari, delle loro proprietà fisiche, della quantità dei reticolociti midollari e del loro diametro, non abbiamo inteso che la nostra ricerca possa essere in grado di affrontarli tutti e tanto meno risolverli. In ogni modo noi ci asterremo da considerazioni d'ordine nosologico o comunque di patogenesi della discrasia sanguigna in atto, per quello che di nuovo potrebbero apportare questi nostri rilievi, per limitarci invece alle osservazioni del rapporto dei termini sopradetti fra midollo e sangue circolante, continuando così la serie delle ricerche sopra le proprietà fisiche del sangue da tempo condotte dalla nostra scuola.

Tecniche e modalità della ricerca. — La determinazione della resistenza globulare fu eseguita col metodo di Simmel, ossia mediante il conteggio dei globuli rossi residuanti nelle soluzioni ipotoniche. Di questo metodo venne usata la modificazione apportata da Greppi e Scotti-Douglas, che consiste nella conta dei globuli rossi solo nelle soluzioni ipotoniche di 0,6 e 0,4, oltre a quella nella soluzione isotonica di 1,0. Secondo l'originale i globuli rossi vengono contati anche nelle soluzioni ipotoniche di 0,7, 0,5 e 0,3.

La vasta applicazione della semplificazione apportata ha dimostrato di corrispondere ai requisiti del metodo originale. I valori normali della resistenza globulare secondo Simmel sono i seguenti: nella soluzione ipotonica di 0,6 emolizza il 6,4 % di globuli, in quella di 0,4 emolizza l'89,8 %. Si chiamano globuli *minimo-resistenti* quelli che emolizzano già nella soluzione di 0,6; *medio-resistenti* quelli che emolizzano nella soluzione di 0,4; e sono *massimo-resistenti* quelli che resistono e perciò si contano in quest'ultima soluzione.

Il conteggio dei reticolociti venne eseguito in camera di Bürker, venendo perciò data la loro quantità per mmc. di sangue (Paolazzi).

Il diametro dei globuli rossi e dei reticolociti venne eseguito col metodo a umido di Paolazzi e Rossi; secondo questo metodo il diametro medio normale è 6,62. Il valore più elevato del diametro dato nel lavoro originale di Paolazzi e Rossi deve essere corretto col valore sopradetto, perchè venne calcolato con misure distanziali non esatte. La stessa correzione deve essere fatta per il diametro dei reticolociti. L'opportunità di questo metodo si è particolarmente rivelata nella determinazione del diametro dei globuli rossi midollari; infatti a scopo di controllo vennero fatti tentativi di determinazione del diametro col metodo a secco, che però fallirono per la difficoltà di ottenere, dato il grasso midollare, un buon striscio in cui i globuli rossi si conservassero in condizioni tali da offrire una corretta lettura del diametro (Pona).

Per la puntura sternale e precisamente sul margine inferiore del manubrio, venne usato l'ago di Baserga, il quale si distingue pel fatto che è munito di un distanziatore che regola di volta in volta la profondità della puntura, sì da impedire il trapasso dell'ago oltre la parete profonda della sterno. L'aspirazione del sangue si fa mediante una siringa da 10 cc. La quantità di materiale aspirato non ha superato i due cc. Esso venne messo sopra un vetrino paraffinato da dove era raccolto per le singole ricerche. Ogni volta venne allestito un vetrino a scopo di controllo del materiale aspirato. Qui segue il protocollo delle ricerche (v. Tabelle).

Caso		Resistenza Osmotica secondo Simmel						Reticolociti	Gl. bianchi	Diametro medio Gl. rossi	Diametro medio reticolociti
		Sol. 1	Sol. 0,6	Sol. 0,4	Minimo resistenti	Medio resistenti	Massimo resistenti				
1)	Sangue Perifer.	5.940.000	3.430.000	20.000	2.510 000 [41 %]	3.410.000 [58 %]	20 000 [1 %]	2 000	2.200	6,43	6,83
	Sangue Midollo	6.470.000	4.580.000	30.000	1.890.000 [29 %]	4.550.000 [70 %]	30.000 [1 %]	6.500	9.000	6,26	7,05
1-bis)	Sangue Perifer.	3.460.000	3.020.000	110 000	440.000 [12 %]	2.910.000 [85 %]	110.000 [3 %]	22.000	—	6,44	—
	Sangue Midollo	4.180 000	3.370.000	180 000	810.000 19 %	3.190.000 77 %	180.000 4 %	22.000	14.000	6,42	—
2)	Sangue Perifer.	5.790.000	5.200.000	650.000	590.000 10 %	4.550.000 78 %	650.000 12 %	25 000	10.400	6,60	—
	Sangue Midollo	5.310.000	4.500.000	480.000	810.000 15 %	4.020.000 75 %	810.000 10 %	111.000	—	6,60	—
3)	Sangue Perifer.	5 130.000	4.980.000	8.500.000	150.000 2 %	4.130.000 80 %	850.000 18 %	8 000	12 000	6,74	—
	Sangue Midollo	5.190.000	3.310.000	760.000	1.880 000 36 %	2.550.000 49 %	760.000 15 %	19.000	110.000	6,64	—
4)	Sangue Perifer.	5.790.000	4.460.000	100.000	1.330.000 23 %	4.360.000 75 %	100.000 2 %	10.000	3.600	6,51	7,06
	Sangue Midollo	4.720.000	3.950.000	60.000	770.000 16 %	3.890.000 82 %	60 000 2 %	15.000	36.000	6,32	7,23
5)	Sangue Perifer.	3.530 000	3.290.000	240.000	440.000 6 %	3.050.000 86 %	210 000 8 %	62.000	8.800	6,33	6,47
	Sangue Midollo	4 110.000	4.060 000	100.000	60 000 1 %	3.960.000 96 %	100.000 3 %	90.000	74.000	6,33	6,65
6)	Sangue Perifer.	3.760 000	2.840.000	70.000	920 000 24 %	2.770.000 73 %	70.000 3 %	10.000	5 400	6,40	6,93
	Sangue Midollo	3.180.000	3.060.000	60.000	120.000 3 %	3.000.000 94 %	60.000 3 %	63.000	42 000	6,34	6,93
7)	Sangue Perifer.	5.170.000	4.010 000	—	1.160 000 22 %	4.060.000 78 %	—	5.000	8.800	6,50	6,85
	Sangue Midollo	4.530.000	4.050.000	40.000	480 000 10 %	4.010.000 88 %	40.000 2 %	16 000	17.000	6,24	6,90

Caso		Resistenza Osmotica secondo Simmel						Reticolociti	Gl. bianchi	Diametro medio Gl. rossi	Diametro medio reticolociti
		Sol. 1	Sol. 0,6	Sol. 0,4	Minimo resistenti	Medio resistenti	Massimo resistenti				
8)	Sangue Perifer.	5.650 000	3.850.000	6.000	2.200.000 41 %	3 844.000 57 %	6.000 2 %	9.000	9.700	6,32	6,88
	Sangue Midollo	4.660.000	3.730 000	16.000	930.000 20 %	3.714.000 79 %	16.000 1 %	20.000	75.000	6,19	7,11
9)	Sangue Perifer.	3.730.000	1.770.000	30.000	1.960.000 54 %	1.740.000 45 %	30.000 1 %	—	—	6,34	6,56
	Sangue Midollo	4.480.000	4.410.000	270.000	70.000 1 %	4.140.000 92 %	270 000 7 %	6 000	8 000	6,02	6,59
10)	Sangue Perifer.	5.790.000	3.850.000	180.000	1.940.000 34 %	3.670.000 63 %	180.000 3 %	500	3.400	6,40	6,56
	Sangue Midollo	4.450.000	3.960.000	110.000	490.000 11 %	3.850.000 86 %	110.000 3 %	14.000	22.000	6,29	6,65
11)	Sangue Perifer.	4.260.000	3.430.000	80.000	830.000 17 %	3.350.000 78 %	80.000 5 %	9.000	8.000	6,27	6,75
	Sangue Midollo	4 890.000	4.420.000	100.000	470.000 9 %	4.320.000 88 %	100.000 3 %	20 000	54.000	5,75	6,77
12)	Sangue Perifer.	4.580.000	3.770.000	2.000	810.000 18 %	3.768 000 82 %	2 000 —	14.000	—	6,26	6,83
	Sangue Midollo	4.290.000	3.970.000	—	320.000 7 %	3 970.000 93 %	—	17.000	30.000	6,09	6,85
13)	Sangue Perifer.	5.620.000	5.210.000	80.000	410.000 7 %	5 130.000 91 %	80.000 2 %	12.000	6.000	6,15	6,97
	Sangue Midollo	5.150.000	3.780 000	100.000	1.470.000 26 %	3.680.000 71 %	100.000 3 %	48.000	128.000	6,10	7,15
14)	Sangue Perifer	1.930.000	1.530.000	110.000	400 000 21 %	1.420.000 74 %	110.000 5 %	14.000	5.000	5,63	—
	Sangue Midollo	2.400 000	1.980.000	150 000	1 420 000 17 %	1.830 000 76 %	150.000 7 %	24.000	—	5,27	—
15)	Sangue Perifer.	900.000	710.000	110.000	190.000 21 %	600.000 66 %	110.000 13 %	26.000	4.200	6,56	—
	Sangue Midollo	1.160.000	1.050.000	—	110.000 10 %	1.050.000 90 %	—	26.000	30.000	6,65	—

Questi risultati si lasciano riassumere nel seguente modo:

1) il numero dei globuli rossi è nel midollo talora superiore e tal'altra inferiore a quello nel sangue circolante;

2) la somma dei globuli massimo-resistenti e medio-resistenti è nel midollo più o meno superiore a quella nel sangue circolante; mentre i globuli minimo-resistenti sono nel midollo quasi costantemente in quantità inferiore. La quantità dei globuli massimo-resistenti di per sè sola non presenta nei due terreni differenze nè costanti nè sensibili;

3) il diametro globulare medio è nel sangue midollare in alta percentuale inferiore; solo in due casi è uguale a quello del sangue circolante, in un caso gli è superiore. La differenza massima è di 0,52 micron; e nel caso ove il diametro midollare è superiore, lo scarto è di 0,09 micron;

4) il numero dei reticolociti nel sangue midollare è, eccetto due casi, più o meno notevolmente superiore a quello nel sangue circolante; nei due casi di eccezione esso è uguale. La cifra massima differenziale comporta 86.000 e la minima è di 2000. La differenza fra quantità di reticolociti midollari e circolanti varia da un multiplo di 1 a 5;

5) il diametro medio dei reticolociti è nel sangue midollare quasi costantemente superiore a quello del sangue periferico; una sola volta, su 11 casi, gli è eguale.

Questi dati sono sufficientemente dimostrativi nel rivelare che i globuli rossi e i reticolociti del midollo si distinguono per caratteri fisici da quelli del sangue circolante. Ma se distinzione sussiste, non è però qualitativa nè tampoco nei caratteri a comune molto marcata. E pur notando che le variazioni del diametro medio che si ottengono col metodo a umido sono in proporzione minori di quelle col metodo a secco, ma altrettanto significative, tuttavia esse non escono da limiti modesti. Differenze più marcate riscontriamo nella resistenza osmotica, le quali consistono nel fatto che la somma delle percentuali dei globuli medio- e massimo-resistenti è più o meno superiore nel midollo e che i globuli minimo-resistenti quivi sono più scarsi; ma i globuli massimo-resistenti non mostrano differenze nei due terreni.

Trattasi però di valori differenziali non superiori a quelli soliti a riscontrarsi nei mutamenti fisiopatologici delle propretà fisiche dei globuli rossi del sangue circolante.

Per le considerazioni fatte nella premessa non crediamo di ammettere che il presente quadro delle proprietà fisiche globulari del sangue midollare corrisponda a quello originario degli eritrociti neoformati. Infatti esso comprende di certo i globuli rossi del sangue di irrorazione midollare, le cui proprietà fisiche sono quelle del sangue circolante. In più si è fatta l'ipotesi della presenza di un accumulo globulare entro il midollo con funzione di riserva; e il conteggio degli eritrociti ha rivelato che l'accumulo è veramente talora presente.

E si è messo avanti il dubbio che anche gli eritrociti di riserva non conservino, per il fatto stesso della stasi, la loro resistenza osmotica originaria, date le citate osservazioni di Paolazzi e Previtera.

Tuttavia il senso in cui si spostano il quadro della resistenza globulare e il diametro medio degli eritrociti midollari in confronto a quelli del sangue circolante, ci permette di riconoscere quali dovrebbero essere le proprietà fisiche dei globuli rossi neo-formati. Infatti lo spostamento verso i gradi maggiori della resistenza osmotica e verso la microcitosi ci fa comprendere che

essi abbiano cotali proprietà fisiche, offrendosi così una nuova prova agli attributi dati dal Greppi ai globuli rossi giovani di essere massimo-resistenti e microciti. Interessante è a questo riguardo il caso n. 1 il quale venne esaminato in fase di poliglobulia e in successiva fase anemica, con iperemolisi: in questa seconda fase si nota un livellamento dei valori del diametro medio midollare e periferico, quasi a essere indice dell'accresciuto passaggio di globuli rossi neoformati nel sangue circolante.

Fu già detto che il confronto fra il numero per mmc. degli eritrociti nel midollo e quello nel sangue circolante porta a risolvere il problema della presenza o no di un accumulo cellulare nel midollo. Abbiamo constatato che spesse volte si verifica un accumulo cellulare midollare. Non sappiamo però renderci ragione di non averlo riscontrato negli altri casi; trattasi forse di peculiarità anatomiche locali, che non permettono l'accumulo. Le nostre attuali conoscenze portano a dare a questo accumulo il significato di riserva di globuli rossi neoformati; bisogna però fare subito un'eccezione per le condizioni di squilibrio circolatorio.

Il numero dei reticolociti nel midollo si è rivelato ben esiguo nelle condizioni in cui essi non sono aumentati nel sangue circolante; esso non supera valori di 5000-10.000 per mm. di sangue. Se però il tasso reticolocitario del sangue circolante è superiore alla norma il suo valore midollare raggiunge livelli più o meno notevolmente superiori, da un multiplo di 1,5 a 5. In due casi i livelli periferici e midollari sono eguali. All'infuori di questi due casi, si manifesta adunque *la presenza di una barriera* che con più o meno accentuazione trattiene e accumula i reticolociti nel midollo.

Il concetto per ora ancora generico di « soglia midollare » si applica qui a proposito e con elementi più dimostrativi. Pensando alla possibilità di dislivelli reticolocitari portati sino a un multiplo di 5, come nel caso, potrebbesi intendere il meccanismo dell'elevarsi immediato del tasso reticolocitario in seguito a determinate terapie, prima fra le quali la epatica. Già Barbaro-Forleo aveva dubitato sulla esclusività del significato di ripresa della attività emopoietica attribuito alle crisi reticolocitarie da determinate terapie. Probabilmente, stando alle nostre osservazioni, trattasi in questi casi, invece di un aumento della produzione, piuttosto di una brusca fuoruscita di reticolociti accumulati nel midollo per l'eliminazione di quei fattori che creano i dislivelli fra il tasso reticolocitario midollare e quello del sangue circolante. Il concetto di soglia midollare sorse dalla constatazione di fenomeni simili nella serie bianca; non è improbabile che esso possa applicarsi anche al comportamento dei globuli rossi nelle loro relazioni fra midollo e sangue circolante.

La constatazione della frequenza con cui il diametro medio dei reticolociti midollari è superiore a quello dei reticolociti nel sangue circolante offre due interpretazioni. Una prima richiama il concetto che i reticolociti maturerebbero anche in circolo, epperciò mette l'impiccolimento del diametro reticolocitario periferico in relazione col perdurare del processo di maturazione, secondo l'attributo di microcitosi dato ai globuli rossi giovani. Ma poichè recentemente si vuole negare questa possibilità di maturazione in circolo non resta che pensare a un più facile passaggio in circolo da parte dei reticolociti di diametro minore. Noi siamo propensi ad accettare la prima interpretazione poichè gli argomenti recentemente portati a negare la maturazione in circolo dei reticolociti non hanno il valore di dimostrazione diretta.

Quale risultato collaterale rileviamo che esiste anche una microcitosi dei reticolociti accanto a quella dei globuli rossi. La macrocitosi reticolare venne riscontrata nell'anemia perniciosa.

Queste ricerche e risultati furono qui esaminati solo per quanto ha riguardato l'interesse delle proprietà fisiche dei globuli rossi e dei reticolociti. Non è però chi non veda l'importanza che questo studio può assumere nel campo della fisiopatologia degli eritrociti, particolarmente se spinto sino alla osservazione isolata dei globuli rossi racchiusi nel tessuto eritropoietico, richiamandoci per questo aspetto alle questioni poste nella premessa. È ancor vivo il dibattito sulla patogenesi dell'ittero emolitico costituzionale, come quello sulla natura dei rapporti fra milza e attività midollari. Paolazzi rilevò che la splenectomia provoca nel cane la comparsa di globuli rossi super-resistenti, ossia di resistenza osmotica superiore alla massima normale. Preesistono questi globuli nel midollo, ma non si rilevano in circolo per l'attività emolitica splenica, oppure si creano per l'eliminazione delle influenze spleniche sul midollo? L'esame della resistenza osmotica midollare potrà risolvere il problema, il quale si ripresenta anche nella fisiopatologia umana.

Abbiamo visto che il numero dei globuli massimo-resistenti nel sangue midollare e nel circolante è presso a poco uguale; ma sarà opportuno vedere se una quota di questi globuli massimo-resistenti midollari resiste a soluzioni ancor più ipotoniche ossia se nel midollo esistono globuli rossi di resistenza superiore alla massima nel sangue circolante. In questo modo si potrà definire la natura dei rapporti fra milza e attività midollare e fra emolisi splenica e grado di resistenza osmotica dei globuli rossi circolanti.

RIASSUNTO.

Gli autori hanno esaminato il numero, la resistenza osmotica e il diametro dei globuli rossi, il numero e il diametro dei reticolociti nel sangue midollare e circolante. Hanno riscontrato che il quadro della resistenza osmotica dei globuli rossi midollari si differenzia da quello dei globuli rossi circolanti per un numero minore di globuli minimo-resistenti e pel fatto che la somma dei globuli medio-resistenti e massimo-resistenti è invece superiore. Il numero dei globuli rossi midollari non presenta rispetto ai circolanti un comportamento unico, poichè alle volte è maggiore, altre volte praticamente uguale o inferiore. Il diametro globulare medio degli eritrociti midollari è più o meno superiore a quello degli eritrociti circolanti. Il numero dei reticolociti nel midollo è quasi costantemente maggiore che nel sangue circolante e così anche il loro diametro medio. Si disquisisce sul significato di questi risultati e sulle diverse qualità e origini dei globuli rossi contenuti nel materiale midollare ottenuto mediante puntura sternale e aspirazione.

BIBLIOGRAFIA.

BASERGA. Riforma Medica, 1934.
GREPPI. Minerva Medica, 1935.
GREPPI, SCOTTI-DOUGLAS. Policlinico, S. M., 1931.
PAOLAZZI. Minerva Medica, 1932.
PAOLAZZI, ROSSI. Diagnostica e tecnica di laboratorio, 1935.
PAOLAZZI, PREVITERA. Archivio scienze mediche, 1935.
SIMMEL. Erg. der inn. Medizin u. Kinderheil., 1925.
ID. *Handbuch der allg. Hämatologie* (Hirschfeld), 1932.
SEGERDAHL. Acta Medica Scandinavica, 1935.
YOUNG e OSGOOD. Archives of internal medicine, 1935.

II.

ARCISPEDALE S. ANNA - FERRARA

Fatti nuovi, e nuovi concetti intorno alla dottrina generale del "tono neuro-muscolare" del cuore.

Dott. prof. CESARE MINERBI

Dott. SILVIO MONGINI - Dott. ENRICO BENASSI

1. *Il posto, tenuto dalla Fisio-patologia del « tono neuro-muscolare » del cuore nella cardiologia attuale.* — Uno di noi negli ultimi venti anni ha descritto una serie di fenomeni semeiologici, pertinenti alla morfologia della funzione tonotropa cardiaca, i quali si sottraggono per la maggior parte completamente alla esplorazione radiologica, laddove sono di facilissimo rilievo percutorio. Certe apparenti stranezze del rilievo plessico sono agevolmente interpretabili con la scorta delle leggi acustiche generali della Percussione clinica. Appunto di queste leggi ha trattato ampiamente C. Minerbi in un lavoro, attualmente in corso di stampa. Infatti i fenomeni riflessi tonotropi immediati dissociati del cuore, provocati da stimoli, incidenti a distanza, possono essere studiati mediante la percussione, su qualsiasi soggetto fisiologico, dotato di normale equilibrio del sistema nervoso vegetativo, da parte del medico nel proprio studio di consultazione, e senza l'aiuto di alcun apparecchio.

Questi fenomeni, la cui scoperta è stata integrata da nuovi fatti, messi in luce dalle ricerche, che noi abbiamo sino ad oggi incessantemente proseguite, hanno dimostrato: che anche in istato normale il cuore è altrettanto suscettibile di cospicue variazioni di forma e di volume, come qualsivoglia altro viscere muscoloso cavo: ben più: che le reazioni riflesse *immediate* del tono miocardico, da C. Minerbi per primo rivelate, sono assai più pronte a presentarsi dopo applicato lo stimolo (oltre che più rapide nella loro evoluzione), che non quelle dei canali a muscoli lisci: e che anzi coteste reazioni — tanto le espansorie quanto le costrittorie; e specialmente quelle delle appendici auricolari — sogliono presentarsi con prontezza fulminea.

Prima della monografia, pubblicata da C. Minerbi nel 1917, allorchè lo sperimentatore, nel corso della determinazione percutoria dell'area d'ottusità cardiaca, trovava, a distanza di pochi secondi, modificati il volume e la forma del cuore, attribuiva il fenomeno ad un errore di constatazione; e da ciò era indotto ad accusare il metodo percutorio di « subbiettività » e di « scarsa attendibilità ». Appunto questi fatti avevano suscitato contro i risultati di questo processo di ricerca la massima diffidenza, e tratto i clinici a escogitare i metodi di determinazione topografica del cuore, più diversi e più strani. Vedi a questo proposito la eccellente memoria di v. Moritz: « Einige Bemerkungen, etc. » Dtsch. Arch. klin. Med., 88 Bd., pag. 276, 24 ott. 1906). Gli studî di C. Minerbi hanno recato la prova che la percussione è un metodo, fedele quant'altri mai, di ricerca: e che anzi essa è in grado, a cagione della peculiare struttura del polmone, e per l'orientamento dei bronchi periferici, di rivelare fenomeni, il cui intervento, stante la brevità della loro durata e la

ristrettezza del loro àmbito, assai difficilmente riesce afferrabile dai metodi d'indagine cosiddetti « obbiettivi » ed automatici.

I risultati delle ricerche di C. Minerbi e di S. Mongini, che hanno messo in evidenza un gran numero di fatti nuovi — senza dubbio interessanti, e che hanno segnata la via alle ricerche di registrazione grafica intorno al tono neuro-muscolare cardiaco — dimostrano che la Percussione clinica è « *hard to die* »; e che troppo prematuramente le si è recitato da qualcuno il *de profundis*.

I fenomeni cardiaci fisiologici e fisio-patologici, specialmente da uno di noi per primo descritti, sebbene non abbiano ancora stimolato la curiosità scientifica di molti ricercatori, sono tuttavia di importanza innegabile, inquantochè consentono induzioni significanti — e d'altra parte attualmente in nessun altro modo raggiungibili — intorno ai rapporti fra il tono neuromuscolare cardiaco e la capacità funzionale, non solo del cuore *in toto;* ma persino dissociatamente di ciascuno de' suoi singoli segmenti: e ancora inquantochè gettano qualche luce su quella parte della Fisiologia e della Fisiopatologia del tono neuro-muscolare cardiaco, la quale difficilmente potrà mai cadere sotto il dominio delle ricerche vivisettorie.

Affinchè il lettore giudichi se i nuovi fatti — dei quali negli ultimi venti anni ha specialmente C. Minerbi, scoperta e dimostrata la esistenza — abbiamo diritto all'interessamento degli studiosi, ci sia lecito di registrare qui appresso, con incluse alcune nuove acquisizioni, il prospetto sinottico dei riflessi tonotropi dissociati immediati, i quali il Minerbi ha potuto man mano identificare. Questo prospetto, però non completo, è stato dal Minerbi pubblicato in addietro su « Schweiz. klin. Woch. », 1927, n. 24; e su « Cuore e Circolazione », 1930, n. 2.

Ci è grato qui aggiungere: che alcuni clinici e ricercatori celebrati: Albertoni, Lucatello, Pende, Ohm, i quali si sono interessati negli ultimi venti anni di studiare con metodi grafici automatici alcuni dei riflessi tonotropi cardio-vascolari, dal Minerbi scoperti, ne hanno riconosciuta la esistenza: prestando *ai risultati obbiettivi* di queste ricerche la più autorevole conferma, sebbene il Pende dissenta su qualche punto, riguardo alla *interpretazione* di essi. I riflessi cardio-vascolari, già « ratificati » ufficialmente, sono: il « riflesso oculo-miocardiotonico », il « fenomeno oncopleurico » e il « crampo cardiaco ».

2. *Quadro sinottico di alcuni riflessi cardio-vascolari (e viscerali) tonotropi immediati, provocabili sperimentalmente secondo C. Minerbi.*

Segmento cardio-vascolare (o muscolo) modificabile per il riflesso	Stimolo tonotropo costrittorio Artificio per provocare la retrazione del segmento cardio-vascolare considerato	Stimolo tonotropo espansorio Artificio per provocare la dilatazione dissociata del segmento cardio-vascolare (o del muscolo) considerato
Appendice auricolare bilaterale	Occlusione isolata d'una grossa vena qualsivoglia (esclusa la giugulare interna).	« Sfioramento » distale simultaneo della vena cefalica d'ambo i lati.
Appendice auricolare destra	Compressione del globo oculare destro — Titillamento del condotto udit. esterno destro.	Titillamento della Schneideriana in corrispondenza del lembo inferiore della faccia destra della cartilago septi nasi.

Segmento cardio-vascolare (o muscolo) modificabile per il riflesso	Stimolo tonotropo costrittorio Artificio per provocare la retrazione del segmento cardio-vascolare considerato	Stimolo tonotropo espansorio Artificio per provocare la dilatazione dissociata del segmento cardio-vascolare (o del muscolo) considerato
Appendice auricolare sinistra	Compressione del globo oculare sinistro — Titillamento del condotto udit. esterno sinistro.	Titillamento della Schneideriana (o applicazione di un diapason vibrante su la cute nasale) in corrispondenza del lembo inferiore della cartilago later. sinistra.
Ventricolo destro	Pressione su la gabbia toracica in corrispondenza dell'angolo xifo-costale sinistro.	Pressione su la gabbia toracica in corrispondenza della incisura xifo-costale destra.
Ventricolo sinistro . . .	Compressione simultanea dei vasi omerali d'ambo i lati — Compressione della vena femoralis d'ambo i lati (rispettando l'arteria, lateralmente situata).	Compressione dei vasi vertebrali di sinistra contro la massa laterale d. atlante — Compressione della arteria femoralis d'ambo i lati (rispettando la vena satellite).
Atrio destro (compresa l'appendice auricolare)	« Sfioramento » prossimale bilaterale simultaneo della vena cefalica.	—
Rete capillare venosa peripleurica bilaterale . .	Compressione simultanea d'ambo i globi oculari.	Compressione del bulbo della giugulare interna destra.
Vena cava superiore e vene anonime	Elevazione passiva di uno dei quattro arti.	Occlusione isolata di qualsivoglia grossa vena superficiale.
Pars costalis sinistra del diaframma	—	Titillamento della cute ascellare sinistra.

Per gli esperimenti di cui è parola nella tabella qui sopra, valgano le seguenti *indispensabili* cautele:

a) Essi debbono essere eseguiti in condizioni di ambiente tali, da escludere qualsiasi anche più lieve cagione, che possa turbare la psiche del paziente. *Costui dovrà possedere perfetto equilibrio del sistema nervoso vegetativo!*

b) Lo « sfioramento » deve essere eseguito mediante una mossa unica, piuttosto rapida, e moderatamente greve. Gli epìteti « prossimale » e « distale » indicano la direzione, verso la quale lo sfioramento deve essere condotto.

c) Per comprimere un vaso sanguigno, deve servire il polpastrello di un dito, badando a non alterare la circolazione nei vasi satelliti, o contigui.

d) Ciascuna manovra, destinata ad ottenere uno dei riflessi, non dovrà durare più di 10 secondi.

e) La compressione dei globi oculari deve essere eseguita dal paziente medesimo, e durare 4-5 secondi.

f) Tra un esperimento e l'altro si lascierà trascorrere un intervallo di almeno 6 minuti primi.

Noi chiediamo venia al lettore se, per prevenire meditati tentativi di plagio — anche la proprietà scientifica è una « *proprietà* » — a nostro danno, ci intratterremo anzitutto di alcune quistioni di priorità, che vertono intorno ad argomenti, fra i più importanti, di questo scritto.

3. *La priorità di C. Minerbi per la indicazione terapeutica della Ergotamina Stoll nella nevrosi cardiaca e nella angina pectoris coronaria.* — In una monografia, pubblicata nel 1917 su « Riv. crit. di Clin. med. », nn. 13 a 19; indi sul medesimo periodico ancora nel marzo 1919, n. 8, p. 87, C. Minerbi ha descritto per primo un fenomeno obbiettivo, rivelabile mediante il « processo cardio-tono-cimentatore ». Si tratta della *retrazione tonotropa riflessa del cuore in toto, provocata ad arte seduta stante*, la quale si riscontra costantemente nei malati di nevrosi del cuore in « periodo di eretismo cardiaco ». Non più — ciò che accade nell'individuo normale, esaminato mediante quel processo di ricerca clinica — il retrarsi in profondità (cioè in direzione sagittale ventro-dorsale) delle sole appendici auricolari del cuore; ma la *retrazione tonotropa di tutte le cavità cardiache* è il fenomeno obbiettivo, che attesta nei malati di « nevrosi cardiaca » la esaltata reflettività tonotropa costrittoria del viscere, e la anormale attività del gran simpatico; e che — come C. Minerbi ha dimostrato per primo su « Min. med. », 1927, n. 1; e nella memoria in lingua tedesca su « Schweiz. med. Woch. », 1927, n. 24 — per ciò stesso legittima la indicazione terapeutica patogenetica della ergotamina (« Gynergen ») nella « nevrosi cardiaca ».

La *ergotamina Stoll*, scoperta soltanto dieci anni fa, (vedi E. Rothlin, « Klin. Woch. », IV, 30 Heft, 1925) è un farmaco, che nella nevrosi cardiaca e nella angina pectoris coronaria rivela (specialmente per via ipodermica) azione meravigliosa. È stato appunto C. Minerbi il primo a scoprirne (« Min. Med. », VII, n. 1, 10 gennaio 1927) e a divulgarne (« Schweiz. med. Woch. », LVII, n. 24, pag. 564) la indicazione patogenetica e la virtù curativa nei casi anzidetti. È noto che la ergotamina è il sedativo specifico del sistema simpatico: e la sua efficacia nel trattamento dei soggetti ora mentovati, mette in evidenza i rapporti della iperreflettività del gran simpatico con la eccessiva attività tono-costrittoria del muscolo cardiaco, accertata da C Minerbi e da S. Mongini in quegli individui, che precisamente passano per « vagotonici »!

S. Mongini (*Rif. Med.*, XXXIX, 1923, n. 25) ha dimostrato che il « cuore a goccia » riscontrabile alla radioscopia con la massima frequenza negli individui « longilinei » in stazione eretta, costituisce un fenomeno di ipertonia spastica costrittoria del cuore.

Questi fatti dovrebbero suscitare qualche dubbio intorno alla reale solidità delle basi dei concetti di Eppinger, oggi ammessi prematuramente con tutte le loro conseguenze dal mondo medico.

4. *La priorità di C. Minerbi nella scoperta della retrazione tonotropa spastica del cuore in toto, nello accesso di nevrosi cardiaca.* — Il rilievo, dal Minerbi per primo (« Riv. crit. Clin. med. », XVIII, n. 17, pag. 197, 28 aprile 1917) tratto in evidenza, di una esaltata e disordinata attività tonotropa costrittoria del viscere nei malati di nevrosi del cuore in « periodo di eretismo cardiaco » (secondo la denominazione dello Sbrocchi), ha trovato conferma, alcuni anni dopo, nelle meravigliose curve di registrazione grafica,

ottenute da Reinhard Ohm (Die Gestaltung der Stromkurve, etc.: « Zeitschr. f. klin Mediz. », 1922, XCIV Bd., 1 u. 3 Heft, p. 187), le quali hanno accertato in quello stato morboso la eccessiva e incoordinata attività del « tono tàttico » (« Aktionstonus ») del muscolo cardiaco.

Una ulteriore più recente conferma del rilievo di C. Minerbi — conferma ottenuta mediante processi di registrazione grafica — ha comunicato (egli pure, non meno che l'Ohm, ignaro dei lavori italiani), il Peritz (Ueberden Herzkrampf, ecc., « Zeitschr. f. Neurologie u. Psychiatrie », 1926; 102 Bd.; 1 u. 2 Heft ».

Anche il Mongini (« Rif. Med. », agosto 1923, n. 25) ha messo in luce la frequenza, con la quale negli individui « neurastenici » con « cuore a goccia » si riscontra, pure nell'apparente stato di quiete del soggetto, una retrazione tonotropa persistente; e talvolta variazioni di volume rapide e apparentemente incoerenti, dell'atrio destro.

Intorno ai disordini funzionali del tono cardiaco si è occupato ampiamente tre anni or sono Gastone Santucci (« Le distonie miocardiche », Genova, 1932).

Appunto all'Ohm il Santucci (e ciò fa stupire da parte di uno studioso così copiosamente e scrupolosamente erudito) attribuisce il merito di avere per primo messo in rapporto causale la retrazione tonotropa generale spasmodica del cuore con la nevrosi cardiaca. È proprio vero che « *on ne prête que aux riches* »! Ohm ha recato per primo — e non è certo piccolo vanto — nel 1922 mediante un processo di ricerca strumentale rigoroso e documentario la *conferma* di un fatto clinico, che uno di noi aveva *scoperto, e descritto, cinque anni prima di Ohm*, in base ai risultati di un processo di indagine morfologico percutorio; meno « obbiettivo »; ma per una certa parte più diretto e più penetrante. Quanto alla denominazione « *crampo cardiaco* », ottimamente introdotta da Ohm, essa è destinata a nostro avviso, non a sostituire, ma a *vivere accanto* alla espressione « *periodo di eretismo cardiaco* », proposta nel 1919 dallo Sbrocchi, il quale ne ha dato per primo una eccellente descrizione nosografica.

« Nell'eretismo cardiaco » (A. Sbrocchi: « Come si diagnostica la nevrosi del cuore? », Riv. crit. Clin. Med., XX, n. 4, genn. 1919), « i moti cardiaci, ma specialmente la sistole, si compiono con più pronta energia, abbreviandosi nel tempo: l'*impulso della punta è diffuso, concitato e frequente*: *il primo tono è breve, secco, duro, martellato.* Vi è tachicardia ortostatica; spesso aritmia respiratoria (giovanile) e extrasistolia ventricolare. *La percussione rivela il volume cardiaco nei suoi limiti e nella sua forma perfettamente fisiologici* ».

In questo « periodo di eretismo cardiaco », quale Sbrocchi lo ha descritto, *la retrazione tonotropa del viscere in toto, provocata mediante il « processo cardio-tono-cimentatore »* di C. Minerbi, è stata identificata (« Riv. crit. di Clin. med. », marzo 1917, n. 13; e febbraio 1919, n. 8) dal Minerbi stesso, quale segno fisico frequentissimo, anzi (dobbiamo ritenere oggi, dopo un ventennio di esperienza *ad hoc*) *praticamente costante.*

Accade bensì talvolta nei malati di nevrosi cardiaca, di trovare il cuore assai dilatato *in toto*, e di vederlo rispondere alla applicazione del « processo cardio-tono-cimentatore » non già con la retrazione in blocco, ma con la « immobilità » in toto, o con il restringersi di soltanto uno o due segmenti. Ordinariamente tale condizione è successiva ad un attacco recentissimo spontaneo di « crampo cardiaco », che ha esaurito temporaneamente nella quasi

totalità dei segmenti cardiaci la « ipereccitabilità simpatica », la quale suole costituire il « *substratum* » della « nevrosi cardiaca ». Cotesta « immobilità » suole corrispondere a una *détente* (immediatamente prima iniziatasi) dell'accesso.

Allorchè la retrazione totale del cuore interviene — non provocata ad arte mediante il processo cardio-tono-cimentatore di C. Minerbi: bensì spontanea, quale accesso di « crampo cardiaco », suscitato da altri stimoli accidentali, il più spesso d'ordine psichico — solo in secondo tempo subentra la dilatazione tonotropa del cuore, la quale segna il termine dell'accesso. Ed abbiamo ragione di pensare che l'evento, per fortuna addirittura eccezionale, della *morte durante l'accesso*, accada appunto nei casi, in cui la retrazione tonotropa spasmodica del cuore raggiunge il grado massimo; e nei quali non ha avuto campo di effettuarsi la dilatazione secondaria. Nella pratica privata è accaduto a uno di noi di osservare dopo la grande guerra uno di questi casi, rimasto, la Dio mercè, unico. La ergotamina non era stata in quel tempo ancora scoperta. Ad ogni modo cotesto caso oscura il pronostico della nevrosi cardiaca, il quale per lungo corso di anni noi ci eravamo illusi dovesse essere formulato costantemente felice.

5. « *Crampo cardiaco* » *ed* « *eretismo cardiaco* ». — Quanto alla denominazione « crampo cardiaco », proposta da Ohm, essa caratterizza *un effetto* non costante: bensì *transitorio* e *ricorrente* (contingente) dell'« eretismo cardiaco » di Sbrocchi. Il « periodo di eretismo cardiaco » si prolunga d'ordinario per parecchie settimane: il crampo cardiaco ha per fortuna una durata di gran lunga più breve: da 3 minuti a pochi quarti d'ora. L'« eretismo cardiaco » è una condizione statica: il « crampo cardiaco » è un fenomeno dinamico. L'eretismo è il modo di essere fondamentale: il crampo è l'accidente occasionale. L'eretismo è la preparazione: il crampo è l'atto.

L'eretismo cardiaco, per dare origine al crampo, abbisogna di uno stimolo. Il crampo — risposta fugace del cuore ad un eccitamento fortuito, che nell'individuo fisiologico (ed anche nel medesimo soggetto cardio-neuropatico, fuori dell'*episodio di eretismo* cardiaco) non provocherebbe da parte del viscere se non che reazioni praticamente trascurabili — può venire liberato durante il periodo « eretistico » anche per opera di stimoli debolissimi. Pertanto *il crampo cardiaco, allorchè viene verificato mediante apparecchi di registrazione grafica, può ritenersi provocato, non fosse altro in virtù dello stimolo psichico, determinato dalla applicazione dell'apparecchio: e lo sperimentatore viene tratto per tal modo a giudicare permanente una condizione nettamente occasionale; laddove il « processo cardio-tono-cimentatore di C. Minerbi » porta alla luce la causa contingente e la « messa in moto » dell'accesso.*

6. *Una formola poco chiara.* — Al lettore non prevenuto desterà meraviglia il leggere nel lavoro del Santucci — scrittore esemplarmente esatto e limpido — fra le note cliniche di *ciascuno dei pazienti*, appartenenti al gruppo di malati di « crampo cardiaco », da lui esaminati con processi strumentali di registrazione grafica, la seguente *formola* stereotipata: « processo cardio-tono-cimentatore di C. Minerbi, negativo ». Ma la espressione alquanto sibillina: « *negativo* » vorrà significare normalità di reperto? o incostanza di risultati? o impossibilità di rilievo? o non modificata condizione morfologica del viscere?

Il Minerbi ha riscontrato, quale risultato specifico mediante il suo processo di ricerca, la riduzione cospicua del volume totale del viscere in *tutti* i malati di nevrosi del cuore *durante l'episodio* di « eretismo cardiaco ». Parrebbe che all'opposto l'anonimo assistente, al quale era stata affidata dal Santucci la esplorazione percutoria del cuore ne' suoi pazienti — servendosi apparentemente del processo cardio-tono-cimentatore di C. Minerbi in individui, che appunto presentavano la forma morbosa « crampo cardiaco » *in atto* — non abbia verificato *mai alcuna modificazione del volume e della forma del cuore.* Questa contraddizione diametrale vuol dire che per lo meno uno dei due si è ingannato. Ma poichè è appunto su la base del rilievo percutorio: « *diminuzione di volume del cuore in toto, suscitata e rivelata dal processo cardio-tono-cimentatore* » che il Minerbi aveva nel 1917 scoperto il rapporto diretto (« Riv. crit. di Clin. med. », XVIII, n. 17, pag. 197, 28 aprile 1917, e XX, n. 8, pag. 87, 22 febbraio 1919) fra la esaltata, anomala retrattilità tonotropa del cuore; e lo stato di « eretismo cardiaco » secondo la denominazione dello Sbrocchi — rapporto che 5 anni dopo è stato confermato mediante processi di registrazione grafica da Ohm; e successivamente da Peritz, da S. Mongini e dal Santucci stesso — lasciamo giudicare al lettore *chi dei due*: *se l'anonimo collaboratore del Santucci, o il Minerbi, debba essere sospettato di non aver saputo percuotere.*

Cade qui in acconcio di notare che il rilievo del Minerbi risale alla pubblicazione della sua monografia del marzo 1917 intorno « *alle reazioni del tono muscolare delle singole cavità cardiache* », laddove la prima comunicazione del prof. N. Pende « su le sindromi di debolezza nervosa e funzionale del cuore nei militari » (Riv. crit. Clin. med., fasc. 38, pag. 398) data dal 22 settembre (dunque 6 mesi dopo) di quello stesso anno 1917. Aggiungeremo a onor del vero che gli studii del Pende sono basati su la *osservazione* clinica delle alterazioni di volume del cuore *in toto*, riscontrabili in determinati stati morbosi; laddove quelli del Minerbi si fondano su la *sperimentazione*: cioè sui rilievi delle modificazioni tonotrope *immediate dissociate dei singoli segmenti cardiaci*, provocate ad arte su individui malati, ovvero rispettivamente sani, mediante il « *processo cardio-tono-cimentatore* ».

Estese ricerche, perseguite negli ultimi 20 anni su una decina di migliaia di soggetti, ci mettono in grado di affermare che *per azione del « processo cardio-tono-cimentatore »*, laddove la retrazione tonotropa dell'intero atrio destro (e spesso anche dei ventricoli) è indizio sicuro di esaltata reflettività del simpatico cardiaco, la « *immobilità tonotropa* » *del viscere può essere promossa; tanto dall'esaurimento, consecutivo ad un accesso violento di crampo cardiaco*, e interessante il dispositivo fisiologico neuro-muscolare tonotropo costrittorio, *quanto da esagerata pressione arteriosa, o dalla presenza di speciali elementi tossici* (ittero catarrale, infezione reumatica acuta) negli umori; *o da alterazioni strutturali in loco*: *esiti di pregressa miocardite.*

Nel suo lavoro (pag. 251) il Santucci reca la preziosa *conferma che, utilizzando egli pure il metodo percutorio*, ha potuto riconoscere la verità della constatazione, da C. Minerbi rivelata 5 anni innanzi (su « Min. Med. », VII, n. 1, gennaio 1927): che « *nella itterizia catarrale fanno ordinariamente difetto le normali reazioni costrittorie del cuore, promosse dal « processo cardio-tono-cimentatore di C. Minerbi* ».

« Noi attendiamo » dice Otto Riesser (« Ueber d. Tonus d. Muskeln », Klin. Woch., IV, 1925, n. 1 e 2) « dalla Clinica e dalla Patologia: che esse si studiino di intraprendere esperimenti intorno al tono muscolare su l'uomo

sano e sul malato, adoperando *tutti i mezzi*, che la Fisiologia *e la Semeiologia* mettono nelle loro mani; e a facilitare, mediante la esatta analisi dei fenomeni, l'ordinamento teorico di questi, per modo che possano essere raggruppati a costituire dei veri « processi fisiologici » e « stati fisologici ».

7. *La « legge di Murri » e la « legge di Starling »*. — È vanto per uno di noi d'essere stato il primo a proporre (1917) di denominare « *legge di Murri* » un principio generale importantissimo di Fisio-patologia cardiaca, da Lui per primo riconosciuto. Il grande Maestro assai se ne teneva, perchè aveva saputo trarlo alla luce a traverso la pura osservazione clinica e la analisi semeiologica intricatissima delle alterazioni circolatorie nei malati di vizii valvulari.

Ecco le parole testuali, con le quali il Murri formulava la sua « legge » nella memoria intitolata: « La digitale e la frequenza del polso » (Bollett. d. Scienze med. di Bologna, LVIII, 1887, fasc. 1 e 2):

« La pienezza delle cavità del cuore in diastole costituisce uno degli stimoli alla sistole; ma lo stesso effetto può essere dato dalla soverchia distensione *diastolica di una unica cavità del cuore*. L'aumento di pressione endocavitaria *durante la diastole affretta* il ritmo del cuore, laddove l'aumento della pressione *durante la sistole lo rallenta*. In molti vizii di cuore avviene che, — subito dopo finita la contrazione ventricolare — alcune cavità di esso si trovino già fortemente tese. Di qui la costanza dell'acceleramento della frequenza cardiaca in certi vizii, e per converso l'assenza di esso in certi altri ».

Questa legge è stata poi confermata con esperimenti di vivisezione su gli animali da uno degli allievi di Starling: da F. A. Bainbridge (« The influence of veinous Filling upon the Rate of the Heart », Journ. of Physiology, V, 1915, n. 2), in una memoria assai pregevole, nella quale però non è ricordato nemmanco il nome dell'Autore Italiano, pur celebre!

Sono appunto la « *legge di Murri* » — della quale avremo occasione di riparlare con maggiori dettagli più innanzi — e la « *legge di Starling* », che principalmente governano il modulo della attività cardiaca. Siccome a proposito della priorità di tali principî fondamentali è corsa su per i giornali medici, alcuni anni or sono, una vivace controversia, ci studieremo di stabilire con la massima imparzialità e con esatta documentazione lo stato dei fatti. Non possiamo pretendere dagli stranieri il giusto riconoscimento delle glorie di casa nostra, se osiamo millantare a danno loro e in favore di compaesani nostri, priorità inesistenti.

Nei giorni della dichiarazione della guerra mondiale S. W. Patterson, H. Piper, E. H. Starling (« The Regulation of the Heart-beat », Journ. of Physiology, vol. 48, 1914, pag. 465) dimostravano « che la energia meccanica, liberata durante la sistole, è proporzionale al volume diastolico del cuore: e che, quando la pressione aortica aumenta, il periodo espulsivo sistolico ha una durata più lunga: e maggior tempo resta disponibile per la conversione della energia cardiaca in lavoro meccanico: cioè per il « rendimento meccanico » da parte del cuore ».

L'anno dopo Dante Maestrini (« La influenza del peso su la corrente d'azione e sul lavoro meccanico del muscolo cardiaco », Arch. di Farmacologia e Scienze affini, 1915, vol. IV, p. 114), annunziava il 4 agosto 1915 alla Società Med.-Chir. Abruzzese « che, sperimentando su cuori di rana *in situ*, aveva osservato un accrescersi graduale della forza contrattile del muscolo cardiaco, parallelamente con l'aumentare della distensione della fibra mio-

cardica, mentre la frequenza rimaneva invariata ». Indipendentemente dagli Autori Inglesi egli « stabiliva il rapporto fra intensità dello stimolo e energia sistolica del cuore, e inoltre il rapporto fra la lunghezza della fibra miocardica e la sua capacità di lavoro ».

Pure nel 1915 C. Lovatt Evans e Y. Matsuoko (« The Effect of various mechan. Conditions, etc. », Journ. of Physiology, vol. XLIX, pag. 378), dimostravano « che, tanto nel miocardio, come nel muscolo scheletrico la spesa totale di energia durante la contrazione, varia in proporzione diretta con la lunghezza iniziale delle sue fibre: e che, se la frequenza cardiaca è costante, il consumo di ossigeno da parte del cuore è proporzionale al suo volume diastolico ».

Quanto poi alle modificazioni chimiche, le quali avvengono nella fibra muscolare in attività, A. V. Hill (« The position, occupied by the production of heat, etc. », Journ. of Physiol., 1911, vol. XLII, pag. 1; inoltre: « The absolute mechanical efficiency of the contraction, etc. », Journ. of Physiol., 1913, vol. XLVI, p. 435) aveva riconosciuto: « che *per moderati aumenti di lunghezza della fibra muscolare* la tensione e la temperatura crescono proporzionatamente con la lunghezza: in altre parole: che la energia di contrazione, misurata sia come calorico, sia come forza di trazione meccanica, è funzione della lunghezza della fibra muscolare ».

Queste speciali caratteristiche traggono lo Starling a considerare il muscolo come « *una macchina, nella quale la energia chimica venga trasformata in « energia di superficie »* (in « tensione superficiale »). (E. H. Starling, The Law of the Heart, pag. 23, Longmans Green e C., London, 1918).

Inoltre, in base ai dati su esposti lo Starling (« The Law of the Heart », Longmans Green, London, 1918, pag. 18) formula la seguente proposizione generale: « *Entro limiti fisiologici, quanto più ampio è il volume del cuore, tanto maggiore è la vigoria della sua contrazione; e tanto più cospicuo il grado di modificazione chimica nella compagine della fibra miocardica per ciascuna sistole* ».

8. *Il « volume di scarico » del cuore secondo Starling.* — È su questa sua « *legge del cuore* », quale principio fondamentale che lo Starling basa la interpretazione della idoneità del cuore, sia ad accrescere il proprio volume d'ondata corrispondentemente ad un più copioso afflusso di sangue agli atrii, sia a mantenere il proprio volume di scarico di fronte ad una pressione arteriosa esagerata. Teoricamente si potrebbe supporre: che, quando l'afflusso venoso diventa più ricco, il maggiore riempimento diastolico del cuore accresca il potere contrattile del viscere sino al punto che esso scarichi entro il sistema arterioso nella prossima consecutiva sistole tutto il sangue, che era entrato in esso nella diastole precedente: e che il suo volume « telesistolico » (quale si trova essere al termine della sistole) non si alteri. Ma ciò — laddove è vero per il cuore *della tartaruga* (S. Kozawa, « The Heart Beat in the Tortoise », Journ. of. Physiology, 1915, vol. XLIX, p. 233) — *per il cuore dei mammiferi non risponde a verità. Se il riempimento venoso diventa più ricco*, il volume di scarico del cuore aumenta: ma per i primi battiti lo incremento dello « Schlagvolum » [come hanno riconosciuto Patterson Piper e Starling; e come ha confermato recentemente F. v. Moritz (« Zur Frage d. diastolischen Fassungsvermögens d. Herzkammern », Münch. med. Woch., 1928, n. 1, pag. 21)] *nel cane* non procede di pari passo con l'accresciuto riempimento. Il risultato è: che il volume del cuore all'inizio della

diastole (tempuscolo proto-diastolico) — e altrettanto accade del volume, pertinente all'inizio della sistole (tempuscolo proto-sistolico) — mediante l'accumularsi man mano più lento del « Restvolum », diventa gradatamente più ampio: e vi è un aumento concomitante della forza, con la quale il cuore si contrae in ogni consecutiva sistole. Dopo breve successione di bàttiti il volume diastolico (e per conseguenza il potere contrattile) del cuore si trovano ad avere raggiunto il grado necessario affinchè il volume di scarico uguagli il riempimento, mentre il volume, che il cuore presenta al termine della sistole, si è accresciuto per il quantitativo del « Restvolum ». In modo assolutamente identico (continua lo Starling) reagisce il cuore verso un *aumento della pressione arteriosa*: così che — pure in questo caso dopo alcuni bàttiti — esso si trova dilatato a un grado, che lo rende idoneo a mantenere il medesimo volume di scarico, o anche un volume superiore, di fronte alla pressione, divenuta più elevata di quella che era prima, nell'albero arterioso.

Per conseguenza, afferma Starling, *la dilatazione del cuore è un elemento essenziale del meccanismo, per mezzo del quale esso può aumentare, o mantenere, il suo volume di scarico, corrispondentemente ad un maggiore afflusso venoso, o ad una più elevata pressione arteriosa.* Si tratta qui di un processo perfettamente fisiologico; e secondo Starling il grado di dilatazione, che il viscere, anche in condizioni fisiologiche può raggiungere, ha in fin dei conti i suoi limiti, nè più, nè meno che nei limiti di distensione del pericardio! All'intervento del tono neuro-muscolare del cuore lo Starling non dedica nè pure una parola!

9. L'« *afflusso venoso* » *al cuore secondo Starling.* — Fin qui ci siamo occupati del « volume di scarico ventricolare » del cuore: ora dobbiamo parlare del riempimento atriale da parte dell'« *afflusso venoso* » agli atrî (« veinous inflow »).

Secondo Starling il cuore possiede due mezzi per accrescere il « *Minutenvolum* » (così — o pure con l'altro vocabolo « Zeitvolum » — chiamano brevemente i tedeschi il « potere circolatorio »: esattamente il volume cumulativo di sangue, scaricato dal cuore nelle arterie nel corso di un minuto), corrispondentemente ad un accresciuto afflusso venoso durante l'esercizio fisico: e cioè:

1) una più copiosa « gittata sistolica » (lo « Schlagvolum » dei tedeschi);
2) una accelerazione della frequenza cardiaca.

Nel concetto dello Starling — indipendentemente dalla accresciuta durata della sistole (e dal minor tempo, corrispondentemente residuante per la diastole in ciascuna singola rivoluzione cardiaca) — i due soli processi, che possano avere influenza sul riempimento diastolico del cuore, sono:

1) la pressione venosa;
2) la prontezza e il grado del rilasciamento delle pareti muscolari dei ventricoli.

[D'ora innanzi continueremo a fare uso preferibilmente dei vocaboli, più latini che germanici: « *Minutenvolum* », « *Schlagvolum* », « *Restvolum* », in omaggio alla loro brevità e proprietà].

Secondo Starling la influenza della accelerazione del polso sul « Minutenvolum » è regolata dalla *rapidità iniziale*, con la quale il cuore si riempie durante la diastole. *Se l'afflusso venoso è moderato*, il cuore durante la diastole si riempie con un modulo nettamente uniforme. Supponiamo che nel tempo stesso aumenti la frequenza cardiaca: allora scema bensì, per la diminuita durata del riempimento diastolico, lo « Schlagvolum »; ma resta all'in-

circa inalterato, per l'accresciuto numero dei battiti nella unità di tempo, il « Minutenvolum ». Se invece *l'afflusso venoso è così impetuoso* che il cuore si riempia quasi completamente nella fase protodiastolica; e se subentra contemporaneamente un aumento della frequenza cardiaca, lo « Schlagvolum » scema di poco; così che il « Minutenvolum » può crescere quasi in proporzione con l'afflusso venoso. In queste condizioni l'acceleramento della frequenza cardiaca, mette il cuore in grado di trasferire sangue più velocemente dal distretto venoso al distretto arterioso; e per tal maniera determina, a giudizio dello Starling, una diminuzione di pressione nelle grosse vene, ed un « *veinous inflow* » corrispondentemente più scarso.

Allo Starling (che non ammette la esistenza del « tono miocardico diastolico ») sembra legittimo concludere: « *che il muscolo cardiaco resti rilasciato completamente durante la diastole: e che il riempimento cardiaco sia determinato interamente dalla pressione dell'afflusso venoso* (« veinous inflow ») .

Secondo F. A. Bainbridge (The Physiology of muscular Exercise, p. 52, Longmans Green, London, 1923) « la esistenza di un « tono diastolico » sarebbe *molto anti-economica* per l'organismo, poichè essa cagionerebbe necessariamente una resistenza contro l'afflusso venoso al cuore ». Ma noi possiamo contrapporre (vedi C. Minerbi, « Min. Med. », 1927, n. 1) a questo concetto di Bainbridge i risultati delle classiche ricerche di J. v. Uexküll, le quali hanno stabilito su basi incrollabili il principio dello « *sbarramento intimo* », quale fondamento meccanico del « tono » della fibra muscolare in generale. « Sbarramento intimo » chiama v. Uexküll quella condizione, che mette il muscolo in grado di opporre resistenza ad una trazione; e che tuttavia non cagiona alcun accorciamento. Inoltre v. Uexküll ha dimostrato che *cotesto « sbarramento intimo » (« innere Sperrung ») sopraggiunge a limitare l'allungamento della fibra muscolare soltanto nell'istante, in cui tale intervento è « comandato » dal « governo del tono neuro-muscolare »*: la obiezione di Bainbridge perde dunque in grandissima parte il suo valore.

10. *Il significato della espressione « tono cardiaco » secondo Starling.* — Nel loro lavoro del 1914 Patterson, Piper e Starling (Journ. of Physiol., v. 48, pag. 465) adoperano il vocabolo « tono » per indicare la « *idoneità fisiologica meccanica delle fibre muscolari* »: idoneità, che è una manifestazione delle condizioni nutritive di esse: e che è resa evidente dalla attitudine loro a sviluppare energia. Il vocabolo « tono » per conseguenza significherebbe: « la capacità per il cuore di eseguire una determinata quantità di lavoro con una lunghezza relativamente breve delle fibre ». Da ciò consegue che « per un dato incremento di lunghezza delle sue fibre, cioè del suo volume diastolico, il potere contrattile d'un cuore ben nutrito crescerà maggiormente che non il potere contrattile di un cuore deteriorato: e che, se il potere contrattile dei due cuori è il medesimo, quello mal nutrito si dilaterà di più che non il cuore normale ».

Un'altra condizione — la quale deve influire sul grado di dilatazione del cuore, allorchè l'afflusso venoso aumenta, e si eleva la pressione arteriosa — è secondo i detti Autori la *grossezza della sua muscolatura*. « Un ventricolo, dotato di pareti spesse, si troverà in una situazione favorevole in confronto ad un ventricolo con pareti sottili, perchè, quanto maggiore è il numero delle fibre, tanto maggiore sarà l'effetto cumulativo di un aumento, sia pure insignificante, della loro lunghezza sul potere contrattile del cuore. Per con-

seguenza un ventricolo con pareti grosse può aumentare il proprio volume di scarico, mediante una dilatazione assai minore di quella, che un ventricolo con pareti sottili dovrà assumere, per conseguire il medesimo effetto ».

« La parola « tono » dice lo Starling (The Law of the Heart, pag. 26) « è stata spesso usata rapporto al cuore, sebbene un chiaro concetto del suo significato abbia generalmente fatto difetto. Allorchè all'apertura del torace si trova il cuore dilatato, spesso avviene di sentir dire che il cuore « manca di tono ». All'opposto se il cuore si riscontra piccolo — manifestamente perchè espelle tutto il suo sangue nella sistole, laddove si dilata poco durante la diastole — si dice che « il tono del cuore è aumentato ». Ma il volume del cuore non può dipendere da altro se non che dal volume di sangue, che affluisce ad esso dalle vene. Un cuore contratto può essere in condizioni di salute non buone: e un cuore dilatato può rivelarsi in condizioni funzionali ottime. È manifesto che il vocabolo « tono » è appropriato esattamente, soltanto se venga applicato come sinonimo di « condizione fisiologica » od anche di « idoneità » (*fitness*) della fibra muscolare cardiaca: e che la misura di cotesto tono è data dalla energia, liberata per ciascuna unità di lunghezza della fibra muscolare ad ogni contrazione del viscere. Un cuore « con buona tonicità » promuoverà una ricca circolazione e saprà superare una pressione arteriosa elevata: e (presso a poco) si vuoterà ad ogni contrazione; laddove un cuore, il quale « difetti di tono », per esempio quando sia stanco, potrà mantenere una circolazione ugualmente efficiente, soltanto a patto che le sue fibre allo inizio della contrazione siano più lunghe: in altre parole che il cuore sia dilatato. In questo ultimo caso il volume di scarico sarà il medesimo come prima; ma tanto il volume di riempimento (telediastolico) come quello telesistolico (il « Restvolum » dei tedeschi) del cuore saranno aumentati ».

« La « idoneità » (efficacia lavorativa) del muscolo cardiaco si misura mediante la forza, che le fibre del muscolo possono sviluppare, allorchè esse si contraggono, a partire da una certa lunghezza, o da un certo volume iniziale diastolico, preso come unità (E. H. Starling. « Sur le mécanisme de compensation du coeur », Presse Médicale, n. 60; 29 luglio 1922). A misura che il cuore si stanca, questa forza scema: di modo che il cuore deve dilatarsi, affinchè ciascuna sistole produca la medesima pressione come prima. La stanchezza del cuore si rivela, non per un deliquio nel compimento del suo lavoro; bensì per la impossibilità di eseguire il suo còmpito, se non a patto di subire una dilatazione cospicua. La dilatazione, cioè il volume del cuore, diventa allora una misura della sua stanchezza ».

« Un cuore in buono stato fisiologico si vuota all'incirca completamente ad ogni sistole, anche quando riceve durante la diastole una quantità considerevole di sangue. Un cuore, che possiede scarso « tono », lavora nelle condizioni d'un cuore affaticato: esso si trova nella necessità di dilatarsi ampiamente; che è quanto dire d'avere un volume iniziale ragguardevole, per creare la pressione necessaria nei suoi ventricoli, allo scopo di mantenere la circolazione. Così accade che al termine della sistole esso contenga una grande quantità residuale di sangue (un cospicuo « Restvolum ») ».

È facile riconoscere che il « tono » miocardico, come lo intende Starling, è tutt'altra cosa da quello, che è secondo il concetto di v. Uexküll, del quale parlerò più innanzi con più ampi dettagli; ma neppure è a tale proposito concorde la opinione di Starling con quella, che il Pende ha espressa nella sua conferenza recente (« Rif. Med. », n. 1, gennaio 1932).

11. *Il pensiero di Murri intorno alla influenza accleratrice della pressione diastolica su la frequenza cardiaca.* — La differenza tra il punto di vista di Murri e quello di Starling verte su ciò: che Murri considera la influenza dell'afflusso *venoso* su la *frequenza* delle sistoli: Starling quella dell'afflusso venoso e della pressione *endo-aortica* su la *forza* delle sistoli.

Il Murri fino dal 1887 (loco citato) — cioè 28 anni prima di Bainbridge — con quella sua logica caratteristicamente stringente, pensava: « Nell'organismo fisiologico ciascun viscere muscoloso cavo subisce lo stimolo a vuotarsi non prima, e non appena che il volume del contenuto abbia raggiunto un certo determinato grado. Era ovvio correre con il pensiero al concetto: che ciascuna cavità cardiaca obbedisca essa pure a questa legge. D'altra parte la pressione arteriosa non può venire « *sentita* » dal ventricolo se non *dopo* che la contrazione ventricolare si è iniziata: prima no certo: dunque *non è immediatamente dalla pressione arteriosa che può dipendere lo stimolo a rinnovare la sistole*: dunque è ragionevole la induzione: che lo stimolo si susciti al contrario quando la ripienezza *diastolica* del ventricolo abbia raggiunto un certo grado: cioè quando la cavità cardiaca considerata resti caricata, nel riempirsi, da una pressione sanguigna così elevata che la cavità stessa avverta lo stimolo a contrarsi: in altre parole a vuotarsi sistolicamente ».

La documentazione di questo concetto induttivo è stata stabilita dal Murri mediante una mirabile analisi clinica delle modificazioni, determinate su la circolazione dai vari vizi cardiaci (Bollett. di Scienze Mediche di Bologna, LVIII, fasc. 1 e 2, 1887).

12. *La nozione del « tono neuro-muscolare cardiaco », quale complemento necessario delle « leggi di Murri » e « di Starling ».* — Il ragionamento di Murri anche oggi non fa una grinza. Se non che ai suoi tempi mancava la nozione del « tono diastolico cardiaco », della quale dal canto loro Moritz e Tabora (« Die allgem. Pathol. d. Herzens »: Krehl-Marchand's Handb., II Bd., 2 Abt., p. 71; G. Hirzel, Leipzig, 1913), Starling, e Bainbridge, in tempi assai più vicini a noi (1923), negano ancora, come abbiamo veduto, la reale esistenza. Oggi noi dobbiamo a nostro avviso integrare il concetto di Murri e anche quello di Starling, applicando al cuore la nuova conoscenza, introdotta da A. Noyons e J. v. Uexküll nella Fisiologia della fibra muscolare *striata*: che *il « tono » del muscolo scheletrico è quella proprietà fisiologica, la quale gli presta entro certi limiti la facoltà di accomodare la propria lunghezza ad una dimensione determinata, tanto massimale al termine dell'affloscimento, quanto residuale nell'acme della contrazione.* Noterò qui che all'opposto il tono della fibra muscolare *liscia* abilita questa bensì a limitare l'allungamento a un punto prestabilito; ma che in essa l'accorciamento (della contrazione) è costantemente massimale: cioè non si arresta mai a metà: bensì persevera e tende a completarsi fino al punto, che le sia consentito dal grado attuale delle resistenze.

A noi sembra lecito presumere — e d'altra parte ne dànno prove indubbie i nostri esperimenti, come dimostreremo in appresso — che un uguale « potere di accomodazione tonotropa », quale è proprio della fibra *striata*, regoli per ciascuna cavità cardiaca il limite del suo riempimento e il limite del suo vuotarsi: così che ne restino preordinati tanto la frequenza, come lo Schlagvolum, i quali il muscolo cardiaco è in facoltà (per influsso dei centri nervosi) di variare a norma delle circostanze. Il lettore potrà consultare a

questo proposito la memoria di Noyons e Uexküll « Die Härte der Muskeln » Zeitschr. f. Biologie, LVI Bd., 1911, 3 u. 4 Heft, p. 158: ed anche la succinta esposizone della teoria generale del tono neuro-muscolare cardiaco dal punto di vista morfologico, nella memoria di C. Minerbi su « Min. Med. », VII, n. 1, 10 gennaio 1927; e la limpida e completa « mise au point » di Otto Riesser su « Klin. Woch., IV, 1925, n. 1.

È facile trarre dal principio anzidetto la deduzione seguente: a parità di afflusso venoso e di « Restvolum », quanto più elevata è la « soglia atriale di riempimento massimale » [cioè quanto più alto vien tenuto il « grado » (la « soglia ») del tono neuro-muscolare *diastolico*], tanto più lunga sarà la diastole; tanto più tardivo l'inizio della sistole; e tanto più raro il ritmo cardiaco; e viceversa.

Abbiamo veduto che il volume di ondata singola (gittata sistolica, « Schlagvolum ») dipende dal potere contrattile del muscolo cardiaco: ma, per un dato Schlagvolum, il « Minutenvolum » (cioè in questo caso la frequenza cardiaca) è in rapporto: non già, come vorrebbero Starling e Bainbridge, con la impetuosità dell'afflusso venoso protodiastolico, e con la prontezza e la subitaneità di contrazione della fibra miocardica: bensì, come abbiamo esposto or ora, con il « tono neuro-muscolare » (secondo i concetti di Noyons e Uexküll) della cavità cardiaca considerata. Quanto più scarsa è la gittata sistolica (« Schlagvolum »), tanto maggiore dovrà essere la frequenza cardiaca per mantenere il « potere circolatorio » (« Minutenvolum ») a una determinata altezza. In questa maniera una più elevata frequenza del ritmo può compensare una diminuzione del potere contrattile del miocardio.

Supponiamo che ad un operaio sia affidato l'incarico (Policlin., Sez. Prat. », 1919, n. 32) di trasportare ad un piano superiore 5 quintali di grano in 8 minuti. Sarà per lui una fatica molto più lieve caricarsi negli 8 minuti prescritti, di 10 sacchetti da mezzo quintale: uno per volta moderando il passo, anzichè di trasportare la stessa quantità di grano, a sacchetti di 20 chilogrammi: còmpito che costringerebbe l'operajo a 25 corse sfrenate, eseguite senza sosta nello stesso periodo di 8 minuti. Ma sarà anche lavoro meno grave trasportare negli otto minuti prefissi i 10 sacchetti di mezzo quintale, anzichè 4 grossi sacchi di 125 kilogrammi! Applicando l'esempio al lavoro del cuore, si comprende come il « tono muscolare » de' suoi segmenti — il quale regola da un lato il riempimento (e per conseguenza, a norma della « legge di Murri », la frequenza del ritmo); dall'altro lato secondo la « legge di Starling » la gittata sistolica e la energia dell'impulso — possa con una provvida distribuzione del carico: cioè *con la misura ottimale del volume d'ondata* (« Schlagvolum »), e con un congruo adattamento del ritmo, alleviare di molto la fatica del viscere.

Ma il cuore è anche idoneo in caso di necessità a superare improvvisi o gravi ostacoli, profondendo liberalmente le proprie forze, come accade per esempio (di ciò riparleremo tra poco) se lo sperimentatore comprime istantaneamente con energia entrambe le *arterie femorali* d'un paziente *robusto*, senza toccare le vene satelliti (medialmente situate). Per riprendere la similitudine pocanzi addotta, un facchino *atletico* troverà perfettamente comodo trasportare al piano superiore con tutta calma in 7 soli minuti 4 sacchi da 125 chilogrammi ciascuno, con la stessa disinvoltura, (rallentando, se gli piace, il passo), con la quale assolverebbe il suo còmpito se il carico fosse distribuito in 10 sacchetti di 50 chilogrammi ciascuno; da trasportare negli 8 minuti prescritti.

Anzitutto consideriamo il « *veinous inflow* ». Il *brusco aumento di pressione* nella vena ascellare e *nella cava superiore* — quale si può ottenere mediante lo « sfioramento » rapido simultaneo *in direzione prossimale* della vena cefalica di ambo i lati (C. Minerbi, Gazz. d. Osped., 1930, n. 25) — viene « *sentito* » dal *ventricolo* destro nella fase, che corre fra il termine del « periodo di rilasciamento ventricolare » (dell'« Entspannungszeit ») (con il corrispondente aprirsi della valvola atrio-ventricolare); e il termine della sistole dell'atrio (con il corrispondente chiudersi della stessa valvula) subito prima del « periodo di chiusura » (di tensione »). Allora il « *governo del tono neuro-muscolare cardiaco* » abbassa la « soglia tonotropa di riempimento » dell'atrio: cioè *arresta precocemente la diastole* (*promuove la retrazione tonotropa*) *di questa cavità, e anticipa per conseguenza secondo la « legge di Murri » la sistole atriale.* E siccome alla sistole dell'atrio subentra immediatamente il « periodo di chiusura », che inizia la sistole ventricolare, ne consegue quindi un acceleramento della frequenza cardiaca.

Qui secondo il risultato dell'esperimento ora riferito, il brusco aumento della pressione venosa, — il quale a norma della « legge di Starling » dovrebbe ampliare la cavità atriale — ottiene invece l'effetto opposto; poichè (C. Minerbi) *si retraggono fortemente con prontezza fulminea le appendici auricolari del cuore.* Lo stesso fenomeno viene provocato, come il Minerbi ha riferito nella sua monografia del 1917 (Riv. crit. Clin. med., n. 16, p. 181), se s'invita un soggetto fisiologico, che tenga occluse le narici stringendosi il naso fra due dita, a compiere a bocca chiusa una inspirazione. Anzi, se questa è assai profonda, si vedrà retrarsi, oltre all'una e all'altra appendice auricolare, anche il corpo dell'atrio destro.

La interpretazione di questi ultimi fatti è di chiarezza cristallina. A cagione dello enorme abbassarsi della pressione endotoracica, non potendo d'altra parte entrare nuova aria nei polmoni, accorre nelle grosse vene mediastiniche, negli atrii e nel piccolo circolo tanto sangue, quanto è necessario affinchè — unito: con il « tono » del diaframma e dei muscoli intercostali, con la forza elastica dei diversi organi (pareti delle vene, tessuto polmonare, pareti toraciche e mediastiniche, ecc.), violentati dal loro atteggiamento di quiete; con il dilatarsi dell'aria endoalveolare, ecc. — equilibri la forza di trazione dei muscoli inspiratorii.

Ma appunto per sottrarre il cuore ad un riboccante afflusso venoso, e l'encefalo ad un eccessivo deflusso sanguigno, il « governo del tono neuro-muscolare del cuore » riduce bruscamente la capacità tele-diastolica degli atrii.

La retrazione delle appendici auricolari, che si ottiene mediante lo sfioramento *prossimale* delle vene cefaliche, è un fenomeno fisiologico, che si sottrae, a cagione della sua sede (C. Minerbi, Riv. Crit. Clin Med., XXI, 1920, n. 20 e 26) alla esplorazione radiologica, e che solo il metodo di percussione del cuore, descritto dal Minerbi (« Giorn. di Clin. Med. », I, 1920, fasc. IX), è in grado di mettere in luce. D'altronde i processi d'indagine vivisettoria sopprimono i delicati assestamenti accomodativi del « governo del tono neuromuscolare cardiaco ».

E ora veniamo a parlare del caso contrapposto. L'*eccessivo e brusco aumento delle resistenze nel circolo arterioso,* quale si può ottenere mediante la *compressione digitale delle arterie femorali* alla maniera di Schapiro (Jahresberichte über Fortschr. Anat. u. Physiologie, X, 2, p. 60, anno 1883), viene « *sentito* » dal ventricolo sinistro durante il periodo espulsivo (Murri)

iniziale. Allora il « governo del tono neuromuscolare cardiaco » eleva la « soglia di riempimento » *atrio-ventricolare*, ritardando l'iniziarsi della sistole atriale; e promuove per conseguenza la *dilatazione tonotropa del ventricolo sinistro*, in quanto che dura più a lungo il riempimento di questa cavità. Ora poichè alla sistole atriale *precede* — restando aperto l'ostio atrio-ventricolare — la diastole del ventricolo; laddove alla sistole dell'atrio *segue* immediatamente il « periodo di tensione » (o « periodo di chiusura » secondo Martius), mediante il quale si inizia la sistole ventricolare, subentra per tal modo il *diradarsi dei battiti cardiaci*. Ma per l'*aumentato volume tele-diastolico del ventricolo*, questo sviluppa conforme alla « legge di Starling » una più gagliarda energia espulsiva. Non è detto perciò che sia accresciuto anche lo « Schlagvolum », perchè, mentre è aumentata la forza espulsiva del ventricolo, è pure eccessiva (secondo la nostra premessa) la somma delle resistenze arteriose, che il ventricolo deve superare. Ma, come vedremo tra poco, è in potere del « governo regolatore del tono neuro-muscolare cardiaco » di « sbarrare » (arrestare) la sistole un tempuscolo prima che l'intero volume di sangue ventricolare sia stato scaricato nell'albero arterioso, così che al termine di ciascuna consecutiva sistole, le valvule semilunari anticipano la loro chiusura, e per un certo numero di rivoluzioni cardiache si accresce il « Restvolum ». Per tal modo ad ogni rivoluzione cardiaca la fibra miocardica tanto nella fase telediastolica, quanto nella telesistolica presenta dimensione più lunga che nella rivoluzione immediatamente precedente, e si eleva il regime di pressione tanto protosistolica quanto telesistolica, finchè la forza, con la quale lo Schlagvolum viene espulso, abbia conseguito il grado necessario. Ma poichè lo Schlagvolum non aumenta; e si rallenta simultaneamente, come abbiamo notato, la frequenza cardiaca, il « Minutenvolum » si abbassa.

Questo risultato del nostro esperimento è perfettamente concorde con quelli ottenuti sperimentalmente su gli animali da H. Straub (« Ueber Herzerweiterung ». Deut. med. Woch., XLV, dic. 1919, n. 28, pag. 676) nella Clinica di Romberg. Egli dichiara: che la causa immediata di una dilatazione cardiaca è costituita dall'aumento del residuo sistolico (« Restvolum »), « *aumento che può verificarsi, anche senza che coesista insufficienza del muscolo cardiaco* ». E giova qui dichiarare che *nell'esperimento di C. Minerbi della compressione delle arterie femorali, il ventricolo sinistro* (*ed esso solo*) *si dilata esclusivamente nei soggetti allenati.*

Nel dubbio che anche questo esperimento, dal Minerbi per primo attuato, possa diventare palestra di tentativi e ludi di « *promiscuità patronimica sostitutiva* », come è accaduto per il « processo cardio-tono-cimentatore », è d'uopo qui precisare che lo Schapiro comprimeva le arterie femorali comuni per investigare le ripercussioni di questo intervento su la *frequenza cardiaca* e su la *pressione arteriosa*, laddove il Minerbi ha praticato quell'artificio per ricercarne gli effetti sul *volume dei singoli segmenti cardiaci* (e del cuore in toto) in rapporto anche con le modificazioni numeriche del polso.

Mediante gli esperimenti del Minerbi sul cuore di soggetti in condizioni perfettamente fisiologiche, è stato dimostrato: che per un aumento di pressione nelle *venae anonymae*, (e quindi in rapporto con lo scarico del sangue dall'encefalo per le vene vertebrali e giugulari) il contegno del « tono neuromuscolare cardiaco » è affatto diverso da quello, che viene determinato da un aumento di pressione nelle voluminose *venae femorales communes*, tributarie della *vena cava inferiore*.

I risultati degli esperimenti su gli animali sono in flagrante contrasto

con quelli, che nei malati di cuore rivela la *osservazione clinica*. Nell'*esperimento vivisettorio* la stenosi aortica provoca (Straub) la dilatazione del ventricolo, laddove non la provoca la insufficienza delle valvule aortiche, ottenuta sfondando le valvule semilunari. *Al letto degli infermi* comunemente si riscontrano fenomeni diametralmente opposti. Il voler chiarire le osservazioni cliniche, considerando i fenomeni volumetrici del cuore semplicemente quali conseguenze meccaniche *immediate* degli squilibri, che un determinato vizio cardiaco induce nella corrente circolatoria, non è ammissibile, perchè i risultati *immediati* d'una lesione valvulare e quelli *tardivi* sono totalmente diversi.

I fenomeni tonotropi cardiaci, che gli esperimenti del Minerbi hanno rivelato, sono evidentemente espedienti di difesa, destinati a far fronte ad incidenti subitanei. Ma è naturale che, in caso di cimenti più durevoli o più gravi il contegno della funzione tonotropa del cuore possa essere assai diverso. Gli stimoli, che il Minerbi ha messo in opera, sono destinati a scrutare il contegno *immediato* del cuore nei disturbi circolatorî per eccesso o per difetto di pressione, vuoi arteriosa, vuoi venosa in ciascuna *singola* cavità cardiaca. Il comportamento del cuore nei disordini circolatorii *subitanei* per *brusca riduzione di afflusso* dalla vena cava *superiore* all'atrio destro, può venire facilmente riscontrato se si esamina il viscere *percutoriamente*, sùbito dopo avere eseguito lo « sfioramento *distale* » simultaneo della *vena cefalica* dell'uno e dell'altro lato: artificio che determina una immediata fugacissima *caduta di pressione* allo sbocco delle venae subclaviae (e anonymae) nella *cava superiore;* e che promuove (C. Minerbi, « Min. Med. », VII, n. 1, gennaio 1927) la immediata *dilatazione delle appendici auricolari*.

Ma la repentina caduta di pressione nell'atrio destro (per minorato afflusso questa volta dalla cava *inferiore*) può venire provocata anche con il comprimere simultaneamente da ambo i lati, contro la branca orizzontale del pube, la *vena femoralis*, risparmiando scrupolosamente la arteria omonima, lateralmente situata. Si ottiene in questo caso *nei soggetti normali e robusti il retrarsi dell'apice cardiaco in direzione craniale*: dunque la *retrazione* tonotropa dissociata immediata del *ventricolo sinistro*.

Anche qui è l'atrio destro, a cui scarseggia repentinamente il « veinous inflow »; ma il risultato è questa volta la retrazione immediata del ventricolo *sinistro*, laddove al diminuito afflusso venoso all'atrio destro il ventricolo destro non reagisce con nessuna modificazione tonotropa riconoscibile; poichè la punta cardiaca non si sposta, nè verso destra, nè verso sinistra. In questo caso fa difetto il fenomeno sorprendente, che viene invece provocato dallo sfioramento distale della vena cefalica d'ambo i lati: la dilatazione immediata (sebbene un po' pigra) delle appendici auricolari.

Da questo differente contegno si può inferire quanto sia arbitrario il fondarsi su semplici deduzioni per formulare previsioni intorno al modo di reagire del cuore alle modificazioni circolatorie, anche più semplici e dissociate. È degno di nota il fatto: che per lo sfioramento distale delle vene cefaliche la *circolazione endocranica* è certamente influenzata *dalla repentina caduta di pressione*, che viene determinata allo sbocco delle *venae subclaviae e anonymae* nella cava superiore; laddove a simiglianti perturbazioni dirette, nel caso della occlusione delle venae femorales, l'encefalo è praticamente sottratto.

Frattanto noi possiamo fin da questo momento aggregare ai fenomeni or ora descritti, alcuni altri fatti, non privi d'interesse. *Nei soggetti, nei quali*

la compressione delle arterie femorali provoca un acceleramento del polso in luogo del rallentamento, si osserva simultaneamente la retrazione tonotropa conjugata immediata delle appendici auricolari, in luogo della dilatazione dissociata del ventricolo sinistro.

Il medesimo fenomeno tonotropo — *retrazione delle appendici auricolari*: anzi in parecchi casi la retrazione del « corpo » stesso dell'atrio destro (cioè, come ha riconosciuto Mongini, il « cuore a goccia »): *esclusa però la dilatazione del ventricolo sinistro* — si riscontra per la compressione digitale delle arterie femorali nella « tachicardia ortostatica »: cioè in quei soggetti, nei quali, con l'assumere la posizione seduta, ovvero eretta, da orizzontale che era, il polso aumenta di oltre 12-14 battiti al minuto.

Come regola generale si può dire che un individuo *allenato*, per un *aumento* di pressione nel territorio delle *arteriae femorales*, reagisce ampliando la capacità del ventricolo sinistro e rallentando la frequenza cardiaca: e che quello stesso soggetto ad una *minorata* pressione di afflusso venoso alle *venae iliacae externae* risponde mediante il retrarsi del ventricolo sinistro. Ma il fenomeno singolare del dilatarsi delle appendici auricolari, che il cuore (C. Minerbi) immediatamente contrappone allo « sfioramento *distale* » della *vena cefalica* d'ambo i lati, dimostra che per il territorio della vena cava superiore la regola, or ora formulata non è valida: probabilmente perchè le delicate e imperiose esigenze della irrigazione sanguigna dei centri nervosi encefalici dispongono caso per caso di particolari, multiformi reazioni tonotrope cardiaco-vascolari di estrema finezza. Infatti, come uno di noi ha dimostrato 10 anni or sono (C. Minerbi, « Cuore e Circol. », 1925, nn. 5 e 10; « Rif. Med. », 1926, n. 51) la pressione digitale sul sinus caroticus dell'uno o dell'altro lato, e rispettivamente su i vasi vertebrali, e persino i varii atteggiamenti forzati del capo scatenano reazioni tonotrope cardiache e vascolari costanti, determinate, diverse nei diversi casi, secondo il punto d'incidenza e la natura dello stimolo. E d'altra parte lo « sfioramento distale » delle vene cefaliche, laddove ha un effetto espansorio cospicuo, sebbene alquanto pigro, su la capacità atriale (e complicato — sia detto per incidenza — dall'inserirsi del « riflesso oncopleurico »: vedi « Cuore e Circolazione », IX, 1925, fascicoli 5-10) non determina rallentamento sensibile (tutt'al più 4-6 pulsazioni per minuto) della frequenza cardiaca È evidente che, mentre particolari stimoli promuovono le reazioni tonotrope di determinate cavità cardiache, entrano in azione, in certe occasioni, peculiari dispositivi fisiologici, i quali dissociano caso per caso gli ordinarii aggruppamenti fenomenici delle modificazioni circolatorie riflesse immediate, dispensando dall'intervento quegli elementi di esse, il cui aiuto non sia assolutamente necessario.

È facile riconoscere come i risultati degli esperimenti or ora descritti, contraddicano in parte i concetti di Starling intorno al tono muscolare cardiaco, i quali abbiamo dianzi ampiamente riferiti. Conforme ai *dati di fatto*, conseguiti mediante gli esperimenti or ora citati, per un aumentato carico arterioso nelle femorali un ventricolo gagliardo si dilata, mentre si dirada il ritmo cardiaco: per lo stesso incremento di carico in un cuore sano, ma relativamente debole, si retraggono gli atrii, mentre aumenta la frequenza cardiaca.

Nei soggetti, nei quali i limiti del lobo sinistro del fegato — conforme ai dati della Anatomia topografica normale — non si spingano troppo oltre verso sinistra: e lascino per tal modo « scoperto » un certo tratto di area ga-

strica, situato caudalmente all'apice cardiaco, i rilievi plessici, or ora mentovati, sono accessibili persino alla tecnica percutoria di un novizio!

Quanto al *tardivo arrestarsi della diastole*, è facile rendersi ragione dei fenomeni poc'anzi considerati, seguendo i concetti teorici di Noyons e Uexküll. Noi possiamo ammettere che l'intervento, caso per caso tardivo o precoce, dello « sbarramento intimo » (vedi la succinta esposizione di C. Minerbi su Min. Med., VII, n. 1, gennaio 1927) del miocardio atriale — quella proprietà della fibra muscolare, *tanto striata, come liscia*, per la quale la fibra stessa oppone resistenza (Noyons e Uexküll, pag. 156) ad una trazione; e che tuttavia non cagiona alcun accorciamento — entrando in attività al momento opportuno, contrasti a che una eccessiva pressione dell'afflusso di sangue venoso dilati le cavità cardiache oltre un certo limite. È naturale che in questa maniera la capacità dell'atrio venga tenuta ad un grado di ampiezza maggiore o minore, secondo che la « soglia » dello « sbarramento intimo » sia assestata ad un livello tale che il suo intervento, e la consecutiva sistole atriale, subentrino più o meno tardivi.

Quanto al *precoce arrestarsi della sistole* — fenomeno necessario affinchè si accumuli il « *Restvolum* » ventricolare — occorre riferirsi alle proprietà biologiche caratteristiche della fibra muscolare *striata*. A questo proposito G. Weiss (« Die Muskelarbeit nach d. Untersuchungen v. Chauveau ». Ergebn. d. Physiologie, IX, Bergmann, Wiesbaden, 1910) riproduce sperimentalmente la funzione tonotropa della fibra striata mediante un doppio motore, costituito da due « corpi di pompa » cilindrici, nei quali lo stantuffo viene mosso dalla forza del vapore acqueo. Mediante un particolare artificio, che ci dispensiamo dal descrivere, i due stantuffi agiscono simultaneamente su un carico P. Supponiamo che si tratti di aumentare la energia motrice per sollevare questo carico a maggiore altezza. Il primo stantuffo servirà a equilibrare il carico P (fenomeno dello « *sbarramento* »). Il secondo cilindro viene nel medesimo tempo utilizzato per promuovere lo spostamento di un corpo (il carico P), *ridotto ad essere senza peso;* e conferisce ad esso una determinata *escursione* e una determinata *velocità* (fenomeno dell'« *accorciamento* »).

Si tratta senza dubbio qui di un dispositivo ben lontano dal presentare la esattezza, l'agilità e la delicatezza meravigliose, con le quali funziona il muscolo: ad ogni modo esso può darne per una certa misura qualche idea.

Applichiamo ora i concetti di v. Uexküll al fenomeno della sistole ventricolare. È noto che lo « sbarramento intimo graduabile » (« gleitende innere Sperrung ») — nel quale consiste il « tono neuro-muscolare » della fibra *striata* secondo Noyons e Uexküll — ha il còmpito di resistere a una trazione o di *controbilanciare una pressione*: nel caso nostro la pressione aortica. Ma il « governo regolatore dello stimolo » (« Erregungssteuerung »), facendo *virare in senso inverso* (« Rücksteuerung ») *lo stimolo stesso*, rende inerte a un certo momento (Noyons e Uexküll, pag. 149, 159, 163) lo « sbarramento ». Allora, conforme alle proprietà caratteristiche della fibra muscolare *striata*, il miocardio ventricolare, non appena che è rimasto libero di sbarramento, non offre alcuna difficoltà al ripristinarsi della sua lunghezza originaria, con lo espandersi de' suoi straterelli intercalari elastici. E nello stesso istante la pressione endo-aortica si trova pronta a far rigurgitare il sangue nella cavità ventricolare. Senonchè le valvole semilunari chiudono l'ostio immantinente: e ciò accade prima che il ventricolo si sia vuotato del tutto, perchè il « viraggio inverso », impresso allo stimolo, era stato scatenato precocemente.

Noyons e Uexküll (pag. 207) hanno dimostrato nell'*uomo vivente* che la interruzione e lo sbarramento dell'accorciarsi d'un muscolo scheletrico avvengono, promossi da un influsso dei *centri nervosi*, il quale agisce *direttamente sul muscolo stesso, senza bisogno che si contragga il suo antagonista.*

È noto nella Fisiologia del tono muscolare l'« esperimento di C. S. Sherrington della Università di Yale (« Postural activity of muscle a. nerve », The Brain, 1915, XXXVIII, pag. 200) su un gatto decerebrato. Il muscolo vastus cruris era stato isolato dalle sue normali connessioni con il midollo spinale, rispettando il solo suo nervo motore. In questo « preparato fisiologico », allorchè al ginocchio veniva fatto assumere passivamente un atteggiamento qualsivoglia, più o meno accentuato, di flessione o di estensione, il muscolo perseverava nella nuova lunghezza, impressagli a piacere, sia accorciata, sia allungata in confronto all'atteggiamento iniziale. Sherrington denominò su le prime questa proprietà del muscolo: « *tono plastico* »: espressione che mutò più tardi con la nuova qualifica: « *attività neuro-muscolare di posizione* ».

Il Rieger (« Untersuchungen über Muskelzustände », Jena, G. Fischer, 1906) con ingegnosi esperimenti; e dopo di lui Noyons e Uexküll, hanno dimostrato: che meccanismi di sbarramento, analoghi a quelli del « tono plastico » di Sherrington, possono essere tratti in evidenza anche nei muscoli degli arti dell'uomo vivente.

13. *Le peculiari proprietà fisiologiche della fibra miocardica.* — « Le muscle strié ramène: le muscle lisse retient » diceva Coutance (vedi Gaudichaud-Beaupré: Vie et travaux de Ch. Coutance, Brest, 1889). Da tutto quanto abbiamo riferito sopra, è ovvio riconoscere che *il contegno del tono neuro-muscolare cardiaco si avvicina* (C. Minerbi, « Min. Med. », VII, 1927, n. 1) *nella diastole maggiormente a quello del muscolo liscio*: *nella sistole, piuttosto al comportamento del muscolo striato.* E giova rammentare che anche il fenomeno denominato (ibidem) « fase refrattaria tonotropa », è un'altra proprietà del miocardio, che ne accosta il procedimento funzionale a quello della fibra muscolare *liscia.* Nè occorre che noi ci si dilunghi a dimostrare: come i risultati degli esperimenti di Sherrington, di Rieger, di Noyons e Uexküll si trovino in perfetto accordo con i risultati degli esperimenti di C. Minerbi sul cuore di individui sani e malati; e con i concetti, che noi abbiamo poc'anzi sviluppati intorno ai cómpiti, che il « tono neuro-muscolare cardiaco » disimpegna nel funzionamento del viscere.

D'altra parte non dobbiamo lasciare sfuggire l'occasione di rammentare: che *al dualismo della funzione della fibra muscolare: l'accorciamento e lo sbarramento, fa riscontro* secondo la ipotesi del nostro Bottazzi (Journ. of Physiology, XXI, 1897, pag. 1: « The oscillations of the auricular « tonus » in the batrachian heart, with a theory on the function of sarcoplasma in muscular tissues »). (Vedi anche Filippo Bottazzi: « Contrattura e rigidità muscolare », Arch. di Scien. biolog., vol. VIII, nn. 3 e 4, pag. 347, sett. 1926) — ipotesi, che Riesser (« Ueber d. Tonus der Muskeln », Klin. Woch., IV, n. 1, 24 Sept. 1924) annovera « fra le più stimolanti e le più benemerite della Fisiologia muscolare » — *un duplice substratum anatomico.*

Sono le *fibrille striate*, che conferiscono al muscolo *scheletrico* la idoneità a sviluppare contrazioni rapide; e rapida fase di affloscimento: laddove è nel *sarcoplasma* che avvengono le modificazioni fisico-chimiche, mediante

le quali le contrazioni del muscolo *liscio* si distinguono per il pigro decorso e per il lento affloscimento.

Ma di questo argomento non è qui il luogo che ci occupiamo, poichè questo lavoro verte esclusivamente intorno alle *caratteristiche morfologiche e volumetriche* del « tono cardiaco ».

14. *Il significato della dilatazione tonotropa immediata delle singole cavità cardiache, provocata dal « processo cardio-tono-cimentatore di C. Minerbi »*. — Come fu riferito poc'anzi, Patterson Piper e Starling, e anche v. Moritz, e Straub riconoscono: che nella « *fase protoconatica* » dello sforzo fisico, al termine della sistole rimane sempre entro i ventricoli un certo volume di sangue (« Restvolum »). Si verifica per tal modo la dilatazione d'un ventricolo cardiaco là, dove occorre fronteggiare l'aumento degli ostacoli a valle contro lo scaricarsi della cavità ventricolare; e si ottiene manifestamente secondo il « principio di Starling » il risultato immediato di accrescere l'effetto utile della sistole di quel determinato segmento cardiaco; e per conseguenza di *far penetrare a valle per ogni rivoluzione cardiaca, superando il novello ostacolo, e senza allungare la fase sistolica, il volume sanguigno normale od anche accresciuto*. Ciò tuttavia non può accadere se non a patto: che il miocardio possieda appunto la energia sufficiente per far sorpassare al volume sanguigno normale l'anormale ostacolo, senza allungare la durata della sistole: dunque per esempio accelerando la corrente *nella filiera* di un ostio patologicamente e repentinamente ristretto.

Ma qui entra in campo evidentemente la « legge di Murri ». Supponiamo che, per un improvviso restringersi dell'ostio dell'arteria polmonare, subentri secondo il concetto di Starling l'ampliarsi del ventricolo destro per ritenzione di un determinato volume di sangue residuale (il « Restvolum » dei Tedeschi), accumulatosi al termine di un certo numero di sistoli successive. Questo espediente si concilia perfettamente a parer nostro con la esistenza della *proprietà tonotropa* della fibra muscolare *striata*: proprietà che abilita quest'ultima, tanto a non allungarsi al di là di un dato grado, quanto a *non accorciarsi al di qua di un punto previamente fissato*. Appunto l'intervento del « tono neuro-muscolare espansorio » promosso dal « governo regolatore dello stimolo » *anticipa* lo « sbarrarsi » (l'arrestarsi) della *sistole ventricolare;* e nella rivoluzione cardiaca consecutiva *ritarda* lo « sbarrarsi » dell'allungamento *diastolico* della fibra *atriale*. In sostanza vengono realizzate le condizioni, le quali permettono che una massa di sangue più ricca si accumuli nell'atrio, prima che subentri in quest'ultimo lo stimolo a rinnovellare la sistole: in altre parole: prima che il contenuto sanguigno urga contro la parete interna atriale con quel « carico », che libera l'impulso (Murri) per la cavità stessa a vuotarsi.

A norma della « legge di Murri » — integrata dalla nozione del « tono cardiaco » quale è stata or ora da noi formulata — viene per tal modo diradata la frequenza dei battiti. D'altra parte per l'allungarsi delle fibre miocardiche, cresce secondo la « legge di Starling » il « rendimento » della loro contrazione, così che *la pressione endoventricolare aumenta certamente durante ciascuna sistole ventricolare nella fase « proto-conatica » in confronto con la sistole precedente*: e per tal maniera il ventricolo viene messo in grado di far passare entro l'arteria nel tempo normale il volume normale di sangue, sebbene l'ostio arterioso si sia ristretto o siano cresciute le resistenze a valle.

Ma secondo la interpretazione nostra — semplicemente basata su le ca-

ratteristiche della proprietà tonotropa della fibra muscolare *striata* secondo Uexküll — è appunto per l'intervento del « governo del tono neuro-muscolare cardiaco » che nella fase « proto-conatica » la contrazione ventricolare sistolica, laddove si è iniziata tardivamente, all'opposto precocemente si arresta, in modo da *non espellere più del volume « ottimale » d'ondata.* Senza questo intervento moderatore — caratteristico del « governo del tono neuro-muscolare cardiaco », e destinato a troncare precocemente la sistole — il cuore sarebbe costretto a forzarsi su due piedi a fare procedere un *volume* sanguigno, *maggiore dell'ordinario, proprio nell'istante,* in cui nel distretto circolatorio a valle gli ostacoli sono aumentati. Questo sì sarebbe davvero un « processo anti-economico »!

È facile comprendere come la *variazione tonotropa espansoria si dimostri provvida, ogni qualvolta l'ostacolo al vuotamento sia limitato ad una sola cavità cardiaca,* poichè per tal modo la circolazione prosegue efficacemente il suo corso, senza bisogno che si acceleri la frequenza cardiaca: fenomeno questo, che aumenterebbe il lavoro delle altre cavità del cuore *in pura perdita.* Ciò prova che era *giusta* — e tale che anche oggi può essere rigorosamente ammessa — la definizione, che in base ai risultati dei proprii esperimenti il Minerbi aveva formulata fino dal 1917 (« Riv. crit. di Clin. med. », n. 17, p. 195, e n. 19, p. 214; 28 aprile e 12 maggio 1917) della *tonicità del miocardio*: « *essa è quella proprietà della fibra miocardica, che la rende idonea a graduare — indipendentemente dalle fasi in diastole e sistole — la propria lunghezza a norma dei bisogni della vita, e con il risultato precipuo di risparmiare le energie cardiache* ».

Si tratta qui di un processo, analogo a quello, di cui si serve il ciclista, che voglia accrescere la velocità della corsa, senza affrettare maggiormente il movimento delle gambe. Egli si induce ad « *aumentare il rapporto* ». Ma — nella stessa guisa che l'aumento del rapporto è espediente soltanto nel caso che i muscoli del corridore siano abbastanza vigorosi per assolvere il còmpito più grave nella unità di tempo, cioè mantenendo inalterato il ritmo della « pedivella » — così il dilatarsi d'una cavità cardiaca sotto lo sforzo, avvantaggia la circolazione soltanto nel caso: che *il miocardio* della cavità stessa *possieda la capacità funzionale, bastevole a far superare un ostacolo novellamente inserito, al volume sanguigno normale in ciascuna rivoluzione cardiaca; e senza alterare nè la durata della sistole, nè la frequenza cardiaca: in altre parole a mantenere inalterato lo « Schlagvolum » e il « Minutenvolum ».*

Supponiamo ora che al ciclista si presenti un'erta da superare. Se non ripone grande fiducia nella gagliardia dei proprî polpacci, egli si indurrà a « diminuire il rapporto »: dopo di che, se vorrà serbare la velocità, che teneva a terra piana, egli dovrà accelerare il ritmo della pedivella.

Appunto nello stesso modo *un cuore relativamente debole o non allenato, di fronte ad un aumento delle resistenze nell'albero arterioso, piuttosto di far dilatare il ventricolo, riduce l'afflusso di sangue agli atrî* (retrazione tonotropa delle appendici auricolari) *e accelera la frequenza dei battiti: cioè, in luogo di affrontare l'aggravato ostacolo semplicemente con più vigorosi sforzi, esso preferisce affrettare il ritmo; ma frazionare il carico.*

Ma quando, come accade in certi vizî cardiaci, la frequenza è già troppa (insufficienza mitralica in scompenso); o, se venisse accelerata, aggraverebbe (stenosi mitralica avanzata) la difficoltà circolatoria, il cuore risponde ad un

incremento di carico con il ricorrere di preferenza alla dilatazione di quelle cavità, il cui vuotamento risulti ulteriormente inceppato.

Ora non bisogna dimenticare che il miocardio espanso sviluppa bensì uno sforzo più intenso; ma ciò accade a prezzo di un maggiore logoramento della struttura fisico-chimica (A. V. Hill) della fibra contrattile. Le cavità cardiache si dilatano soltanto quando gli svariati mirabili meccanismi fisiologici, destinati a risparmiarla, siano per natura loro, o risultino morbosamente, troppo pigre a intervenire, o per altra parte dannose, ovvero ìmpari o non rispondenti al cómpito, o pure siano state abbattute. La dilatazione delle cavità cardiache rappresenta (« Min. Med. », 1927, n. 1) una risorsa inapprezzabile, ma costosa. Perciò l'organismo pare se ne serva a malincuore, e la tenga in serbo per far fronte a lavori ardui, o ad un accidente fulmineo, o ad un « attacco in forze »; ovvero per i cimenti della resistenza suprema.

Il « processo cardio-tono-cimentatore di Minerbi » è in grado di rivelare se, e quali cavità del cuore, chiamate da quella prova a sviluppare una aumentata energia, si trovino nella necessità di dilatarsi per accrescere l'effetto utile di ciascuna delle proprie sistoli indipendentemente o no, dall'acceleramento della frequenza. Se poi, applicando il detto processo d'indagine, la variazione tonotropa *espansoria immediata* si effettua (contrariamente alla norma), è lecito trarne la induzione che *in quella determinata cavità, che si è dilatata, regnassero, già prima che il « processo cardio-tono-cimentatore di C. Minerbi » fosse applicato, le condizioni di un carico circolatorio così greve che il muscolo cardiaco — divenuto ìmpari al cómpito — per fronteggiare il nuovo, pur lieve cimento, è costretto a ricorrere senz'altro d'urgenza ai « soccorsi di riserva »*.

È facile riconoscere che su questo punto il concetto nostro del tono cardiaco, basato su le nuove reazioni *immediate* tonotrope, dal Minerbi scoperte, *è tutt'altro che concorde con quelli, che il Pende ha esposti* nella sua brillante conferenza « Tonicità e contrattilità nei cuori malati », pubblicata nel gennaio 1932 su « Riforma Medica »: conferenza, dove il nostro Minerbi — vittima condotta al sagrificio — viene coperto di fiori... e troppo spesso, ahimè, citato a sproposito!

Come dimostreremo dettagliatamente più oltre, nell'individuo fisiologico per sforzi fisici volontari *non eccessivi* — ma i quali ad ogni modo costituiscono cimenti, che non possono a meno di modificare il circolo generale *in tutti i suoi settori — si retraggono le appendici auricolari*. In corrispondenza con questo fenomeno accade secondo la « legge di Murri » che, per l'accrescersi precoce della « pressione diastolica » nell'atrio destro, la successione dei battiti cardiaci si accelera. Dunque *in questo caso* il cuore — chiamato a prestare maggiore lavoro — in luogo di dilatarsi, si restringe: e per ciò stesso, *mentre batte con maggiore frequenza*, limita l'afflusso venoso, ed evita il logoramento non necessario delle proprie fibre. Ma d'altra parte ciò non esclude affatto che esso *in altri casi* sia sempre pronto, ogni qualvolta ciò diventi assolutamente indispensabile, a dilatarsi, e a prodigare le proprie energie senza « badare a spesa ». Su questa ultima nozione ha giustamente insistito il Pende: però risulta dai nostri esperimenti su individui fisiologici che si tratta qui di un fenomeno, il quale *per carichi circolatorii improvvisi è*, in confronto alle reazioni immediate costrittorie, *estremamente raro*.

Difatti su individui, *dotati di equilibrio nervoso vegetativo normale*, noi non abbiamo potuto ottenere sperimentalmente la dilatazione di una de-

terminata cavità cardiaca (del ventricolo sinistro) per *improvviso* aumento delle resistenze a valle, se non nel caso di una compressione dissociata simultanea delle arterie femorali (rispettando cautamente la vena satellite). Si può ottenere per verità la dilatazione immediata dissociata di altre cavità cardiache; per es. (« Cuore e Circolazione », ottobre 1925, febbraio 1930) mediante lo « sfioramento » *distale* simultaneo della vena cefalica dell'uno e dell'altro lato; o per mezzo del titillamento della schneideriana; od anche mediante la compressione dei vasi vertebrali contro la massa laterale dell'atlante. Ma in questi casi la dilatazione immediata della corrispondente cavità cardiaca dipende dall'intervento di dispositivi nervosi riflessi, destinati anzitutto a tutelare la regolarità della circolazione *encefalica* da squilibri improvvisi, subentrati nella corrente sanguigna, vuoi di afflusso, vuoi di efflusso.

15. *Il « 1° tempo del processo cardio-tono-cimentatore di Minerbi » e il suo meccanismo di azione sul cuore e sul circolo generale.* — Quale è nei suoi larghi tratti presumibilmente il meccanismo, per il quale il « processo cardio-tono-cimentatore » di C. Minerbi ottiene nel sistema circolatorio le reazioni, che gli sono caratteristiche, e che hanno il privilegio di rivelare lo stato *attuale* del tono neuro-muscolare dei singoli segmenti cardiaci? Vediamo anzitutto quali modificazioni circolatorie accadano nel « primo tempo » del detto processo — primo tempo, il quale, come è risaputo, consiste in ciò « che, dopo segnata su la cute del petto del soggetto, coricato orizzontalmente supino sul letto, i limiti della « reale » figura del cuore (l'« area di ottusità relativa »), un assistente eleva sino quasi alla verticale gli arti inferiori del paziente, i quali costui tiene inerti, atteggiati in estensione ». La elevazione passiva degli arti inferiori (*eccettuata la determinazione dell'area cardiaca, e non seguìta dal « secondo tempo »*) era stata utilizzata in Clinica per *tutt'altri fini* da Azoulay per primo (« Journ. de Méd. et de Chir. prat. », 25 novembre 1892); poi da Varisco (Dissertazione di laurea, Pavia, Mattei Speroni, 1909), come fu già accennato a proposito degli esperimenti di Santucci.

Per la elevazione degli arti inferiori viene provocato un riboccante deflusso dal territorio, tributario della vena femoralis di ciascun arto, nella iliaca externa: ma il sangue venoso trova, per le copiose anastomosi della vena iliaca externa con la hypogastrica, con il sistema portale e persino con la vena subclavia, ampio asilo specialmente nei plessi venosi addominali; e pertanto il cuore risponde all'afflusso repentino, ma in fin dei conti non profuso, di sangue venoso all'atrio destro, con la retrazione tonotropa delle sole appendici auricolari, la quale per la legge di Murri dovrebbe ad ogni modo accelerare alquanto la frequenza cardiaca, e *difatti* — come noi possiamo attestare, e come chicchessia può riconoscere — *la accelera.*

Sia data una cavità cardiaca in diastole, con il raggio di 18 millimetri, quale potrebbe essere all'incirca la dimensione d'una appendice auricolare. Supponiamo che il raggio di essa si accorci, nella sistole, di 3 millimetri. È noto che i volumi delle sfere stanno fra loro come i cubi dei raggi. Il contenuto d'una cavità sferica, avente 18 millimetri di raggio, è di 24 1/2 centimetri cubici. Il contenuto d'una sfera avente 15 millim. di raggio è di 14 centim. cubi. Il « volume d'ondata » sarà dunque di 10 1/2 cmc. Ma se per effetto di una retrazione tonotropa il raggio della cavità passa ad essere di 12 millim., il contenuto di essa in diastole diverrà non superiore a 7 cent. cubi. Una riduzione ulteriore del suo raggio da 12 millim. a 9 mm. per effetto della sistole, porterà il contenuto da 7 centim. cubi a 3 cmc.; e il « volume

d'ondata » sarà di 4 centim. cubi. Dunque — anche se alla radioscopia l'alterno spostarsi sistolico e diastolico della parete della cavità (la cosiddetta « *oscillazione marginale* » *dell'ombra cardiaca*) si mantiene costante a 3 millimetri tanto prima, come dopo avvenuta la retrazione tonotropa — *vi è però una cospicua differenza nel volume di ondata, secondo che la capacità iniziale* (*tele-diastolica*) *della cavità sia più o meno grande.*

Quanto alla influenza del primo tempo del « processo cardio-tono-cimentatore » sul *sistema aortico*, certo è che, *accanto* all'aumentato « veinous inflow » nell'atrio destro, viene, per la elevazione degli arti inferiori inserito improvvisamente un ulteriore carico nell'albero aortico: carico che è misurato dalla pressione idrostatica, esercitata sul contenuto aortico da una colonna sanguigna, avente una altezza uguale a quella, alla quale è stata portata la estremità degli arti inferiori. Ciò dovrebbe promuovere per la « legge di Starling » (« The Law of the Heart ») una dilatazione del ventricolo sinistro. In realtà ciò non accade: e non è difficile interpretarne il perchè se si pone mente: che in questo « primo tempo del processo cardio-tono-cimentatore » non si verifica da parte del paziente alcuno sforzo. In questo caso la *diminuzione delle resistenze nel circolo capillare* (per la cospicua accelerazione del deflusso venoso) e la *aumentata frequenza cardiaca* sono coefficienti bastevoli, affinchè venga portato sino alla estremità degli arti inferiori — elevati, ma in istato di *completo riposo delle masse muscolari — un « Minutenvolum » perfettamente sufficiente alla attività e alla nutrizione dei tessuti; così che al ventricolo sinistro non arriva da parte dei centri nervosi nessuno stimolo a dilatarsi.*

16. *La compressione digitale delle arterie femorali e la « legge di Marey ».* — Un argomento assai importante in favore di questa interpretazione è recato dai fenomeni affatto diversi, che si riscontrano allorchè l'aumento di resistenze al corso del sangue arterioso è cagionato nel medesimo soggetto (invece che dalla elevazione degli arti inferiori) dalla *compressione digitale*, (*esercitata* — ciò è indispensabile — *da un assistente*) *su l'arteria femoralis communis di ciascun lato* contro la branca orizzontale del pube, dispiegando una forza, sufficiente a determinare praticamente la occlusione del vaso. È questo un processo, che ha messo in opera venti anni or sono Katzenstein; ma per primo G. Schapiro (« Klinische Untersuchungen ueber d. Einfluss d. Körperstellung u. d. Kompression peripherer Arterien auf die Herztätigkeit ». Jahresberichte über die Fortschritte d. Anat. u. Physiol., Bd. X, II Abteil., pag. 60, anno 1882), *il quale però* (è bene ripeterlo) *indagava le modificazioni, che subivano, non la forma e il volume del cuore, bensì la frequenza del polso e la pressione massima arteriosa.*

Affinchè tale esperimento, del quale è già stato parlato nelle pagine addietro, sia condotto in modo soddisfacente, bisogna, *prima di intraprenderlo, disegnare, non solo la « figura reale » del cuore, ma anche, con matite dermografiche di colori diversi, la sede e la direzione, tanto della arteria femoralis* (la cui pulsazione è manifestissima) *quanto della grossa vena satellite*, medialmente situata, *alla piega dell'inguine, a destra e a sinistra*: tutto ciò allo scopo di preservare scrupolosamente dalla compressione quello dei due vasi che non deve essere toccato. Noteremo che è pure indispensabile preferire soggetti adulti di sesso maschile, e avvertire il paziente di ciò che l'assistente sarà per fare, allo scopo di escludere che entrino in atto coefficienti

« parassitarî » d'indole psichica (Schweiz. Med. Woch., 1927, n. 24), determinati dalla pudicizia, o dalla sorpresa, o dal timore.

La compressione digitale bilaterale dell'*arteria femoralis communis* in questo *esperimento di C. Minerbi* determina i seguenti fenomeni:

1) È facile riconoscere *mediante la percussione*: che, non appena l'assistente comincia a comprimere le arterie femorali, la punta cardiaca si spinge oltre *in direzione caudale* per un buon centimetro (indizio patente che si è dilatato il ventricolo sinistro): e che, non sì tosto l'assistente sospenda la compressione, l'apice cardiaco risale cranialmente alla sede di prima. Le altre cavità cardiache, ed anche il diaframma, dal canto loro sono rimasti completamente « immobili »; e non accade alcuno spostamento dell'apice cardiaco verso sinistra: dunque *non si è dilatato il ventricolo destro. Va espressamente ricordato che per questo esperimento bisogna scegliere individui di sesso maschile, già adulti, sani, vigorosi e specialmente dotati di equilibrio nervoso vegetativo perfetto.* Nella donna, per la compressione dei vasi femorali alla regione inguino-crurale, la verecondia promuove troppo spesso reazioni tonotrope « parassitarie » (non desiderate) da parte delle cavità cardiache, *idraulicamente* non interessate.

La mancante conoscenza di queste cause perturbatrici è stata fonte in passato di errate interpretazioni dei risultati della compressione delle arterie femorali, da parte di altri sperimentatori. I risultati di questo esperimento, or ora descritti, presentano a nostro avviso grande interesse per il contributo, che essi recano alla soluzione, tuttora invano cercata, della lunghissima controversia, alla quale negli albori del secolo presente hanno preso parte in tutto il mondo i Radiologi e i Clinici più celebrati. Alludiamo agli esperimenti intorno agli effetti dello sforzo fisico esagerato e protratto, su le dimensioni volumetriche del cuore; esperimenti specialmente intrapresi su ginnasti e atleti, subito prima e subito dopo gare sfrenate di ludi olimpici. Tutti sanno che i risultati di questi studii furono così discordi che si potè da taluno proclamare il « *fallimento della ortodiagrafia* » (così utile in altri campi) per quelle ricerche. Sta il fatto che i radiologi hanno per la maggior parte riscontrato, appena terminato lo sforzo, una diminuzione dei diametri cardiaci, laddove come abbiamo veduto A. Krogh e J. Lindhard (« The Changes in Regulation at the Transition from Work to Rest », Journ. of Physiol., 1920, vol. LIII, pag. 431) hanno trovato quasi raddoppiato lo « Schlagvolum » *durante il lavoro*. La Documentazione Radiologica contro il Laboratorio! Il Bainbridge (The Physiology of muscular Exercise, pag. 65, Longmans Green, London, 1923) interpreterebbe questo inverosimile dissenso, adducendo il fatto: che i radiologi hanno sempre misurato i diametri cardiaci *dopo*: non mai *durante* il lavoro. Infatti G. F. Nicolai e N. Zuntz (« Füllung u. Entleerung d. Herzens bei Ruhe u. Arbeit », Berl. klin. Woch., 1914, vol. LI, p. 821) hanno riscontrato che il cuore, lievemente aumentato di dimensioni per opera dello sforzo, ripristina il suo volume originario *entro i primi tre secondi* dopo cessato lo sforzo stesso. Secondo Bainbridge ciò accade per la ragione che, con la cessazione dello sforzo, cessa anche l'azione premente dei muscoli in lavoro su le vene intermuscolari; e per tal modo diminuisce il « veinous inflow », mentre che — mantenendosi accelerata ancora per quasi un minuto la frequenza cardiaca — lo « Schlagvolum », a cagione della minore durata della diastole, eccede l'afflusso venoso.

Il fenomeno: *dilatazione dissociata del ventricolo sinistro*, tratto in evidenza nel descritto esperimento, rende probabile che nello sforzo fisico strenuo

il cuore si dilati: e presta appoggio ai risultati di Nicolai e Zuntz. Ma per lo meno nello esperimento anzidetto di C. Minerbi (compressione delle *Arteriae femorales communes*) la interpretazione di Starling e di Bainbridge, i quali ricorrono per tale proposito allo aumentato afflusso venoso, non è ammissibile. Infatti da un lato l'afflusso venoso, per la occlusione delle arteriae femorales e per il simultaneo rallentarsi del polso non può essere se non che diminuito. E dall'altro lato come accade che non si riconosca alcuna modificazione iniziale di volume dell'*utrio* destro? E perchè si dilata il ventricolo sinistro, laddove non si retrae il ventricolo destro, il quale dovrebbe pure restare esposto prima dell'altro alla indubitabile riduzione del « veinous inflow »? E perchè non si nota alcuno incremento di volume della appendice auricolare sinistra? Come è possibile interpretare nel suddetto esperimento la dilatazione immediata dissociata del ventricolo sinistro, senza ricorrere allo intervento del « governo del tono neuro-muscolare cardiaco » e alla « *finalità diretta* » delle variazioni tonotrope dissociate immediate delle singole cavità cardiache?

2) L'assistente nell'occludere con il dito l'arteria d'ambo i lati, ordinariamente avverte che *la pressione, necessaria per ottenerē lo scopo, deve essere esercitata progressivamente sempre più gagliarda.*

3) Durante la compressione delle arterie femorali secondo il processo di Schapiro, si verifica un rallentamento di 4 a 8 pulsazioni al minuto, solo però nei soggetti allenati (Rummo e Ferrannini, 1888: Katzenstein, 1904). Ciò confermerebbe la famosa « legge di Marey »: « Le coeur bat d'autant plus vite, qu'il se vide mieux ». E pure Starling, Bainbridge e lo stesso Pende non tengono alcun conto di questo principio generale, che è stato ritenuto « pacifico » per più di tre quarti di secolo. E si tratta di una legge di « Scienza pura », apparentemente tra le più semplici, risultato di *registrazioni grafiche*, intraprese da uno scienziato autentico, di competenza specifica conclamata e di fama mondiale!

A noi sembra che le constatazioni plessiche poc'anzi descritte, le quali recano, seduta stante, la riprova obbiettiva di alcune leggi fisiologiche, fra le più importanti della circolazione, siano trionfi del metodo d'indagine percutorio, per la ragione che esse vengono conseguite con inarrivabile semplicità di mezzi, nella quiete generale dell'organismo e della psiche, e con una esclusione di coefficienti « parassitarii » perturbatori, quale con altri metodi di ricerca non sarebbe assolutamente possibile ottenere.

Solo in questi ultimi giorni nella sua monografia di prossima pubblicazione « Le leggi acustiche generali della Percussione clinica » il Minerbi ha messo in chiaro sperimentalmente le ragioni della stupefacente discordanza, che si riscontra fra i risultati della esplorazione radiologica e quelli della percussione topografica del cuore. Ma anche più di questa circostanza, ciò che ha offuscato in passato di immeritato discredito la attendibilità dei rilievi di percussione cardiaca — contro ai quali da giovani assistenti, ancora inesperti della tecnica percutoria, è stato obiettato il surretizio appiglio della « subbiettività » — era stato il riscontrare quei fenomeni, i quali, debitamente interpretati, avrebbero dovuto farne riconoscere in cambio l'inestimabile pregio: appunto le reazioni *immediate* tonotrope del cuore, e il « fenomeno oncopleurico », descritto dal Minerbi nel 1922. Prima che fosse pubblicata la monografia (1917) del Minerbi, il Clinico, che di minuto in minuto trovava mutato il reperto percutorio, attribuiva questo fatto a manchevolezza della percussione o ad errori di rilievo; laddove ciò dipendeva, spe-

cialmente nei soggetti, dotati di anormale equilibrio nervoso vegetativo, da *effettivi* mutamenti subitanei di forma e di volume del viscere, i quali soltanto dal metodo percutorio potevano venire rivelati. Appunto dall'essere state misconosciute la natura e le cause di questi difetti *apparenti* — e meriti *reali* — della percussione, dipendono il numero inverosimile e la varietà multiforme dei « metodi di percussione del cuore » (vedi A. Sbrocchi: « Percussione del cuore », Tipogr. Fiorent., 1911; e F. v. Moritz, « Einige Bemerkungen, ecc. »; Dtsch. Arch. klin. Med., 88 Bd., 24 ottobre 1906). In realtà un solo metodo di percussione deve essere mantenuto: quello che limita l'« area di ottusità relativa », naturalmente a patto che sia eseguita da persona che abbia imparato a percuotere!

Cade qui in acconcio di osservare che questa area *percutoria*, specialmente per quel che riguarda l'*atrio destro* e le *appendici auricolari*, è di gran lunga più ampia di quello, che non sia la proiezione sagittale ventro-dorsale *radiografica*. Ciò dipende (*come C. Minerbi ha dimostrato sperimentalmente* nella monografia « Le leggi acustiche generali della percussione clinica » poco innanzi ricordata) dallo *orientamento radiale* delle vie bronchiali periferiche e minori, e dalla facilissima conduzione del suono lungo queste vie. Ma questa particolarità, che porta ad errore nel giudizio intorno al volume *assoluto* del viscere, riesce all'opposto utilissima nella ricerca delle variazioni *relative* tonotrope immediate dissociate del cuore, poichè le manifestazioni plessiche ne vengono magnificate in maniera, da non potere sfuggire alla indagine percutoria; laddove l'orientamento dei bronchi non può dispiegare alcuna influenza sul percorso dei raggi Röntgen.

17. *Il 2° tempo del « processo cardio-tono-cimentatore » e il suo meccanismo d'azione sul cuore e su la circolazione.* — Ora che è stato discusso il meccanismo d'azione del « 1° tempo » del « processo cardio-tono-cimentatore » (tenendo conto dei concetti di Murri, di Marey, di Starling e di Pende) ne' suoi rapporti con il « tono » del muscolo cardiaco, con il rendimento meccanico del viscere e con la frequenza del polso, è d'uopo che passiamo a considerare le modificazioni circolatorie , che si determinano per l'intervento del « 2° tempo » del processo ora nominato. Esse sono di gran lunga più complesse di quelle promosse dal « 1° tempo ». Come è noto questo « 2° tempo » consiste in ciò: « che *il paziente, da sè, adagia cautamente sul piano del letto gli arti inferiori, irrigiditi in estensione, abbandonati dall'assistente* ». Mentre il paziente rallenta la caduta degli arti inferiori, egli eseguisce uno « *sforzo fisico volontario* »; *ed è appunto principalmente in ciò che il « 2° tempo » consiste.*

Le esperienze del Pieraccini (« Il meccanismo dello sforzo fisico, ecc. »; « Il Lavoro », anno V, 1912, n. 20) hanno dimostrato: che « nello sforzo fisico volontario aumenta la pressione interna addominale; la respirazione si arresta; la glottide si restringe lentamente e finisce per chiudersi; il diaframma si sposta cranialmente: ma lo sforzo non è preceduto da nessun atto di più lunga e profonda inspirazione; e non è accompagnato nel suo regolare svolgersi da alcun moto espiratorio ».

È noto (F. A. Bainbridge, « The Physiology of muscolar Exercise », p. 104), che la muscolatura scheletrica *in attività*, il miocardio — ed anche il cervello, dal quale si dipartono l'incitamento e il governo del lavoro — abbisognano, durante lo sforzo fisico, di molto più larga provvisione di ossigeno e di materiale nutritivo che non allo stato di riposo: e che lo afflusso

di un più copioso volume di sangue a quegli organi si effettua per il dilatarsi dei vasellini muscolari e delle arterie coronarie, e per il simultaneo restringersi dei vasi splancnici.

È pure accertato che nella fase completa dei processi di adattamento allo sforzo, il passaggio del sangue a traverso i muscoli in attività può raggiungere un volume perfino 6 a 8 volte maggiore che nel riposo durevole.

È naturale che, per ottenere questi sorprendenti risultati, è indispensabile il corrispondente elevarsi della pressione aortica: ciò che viene conseguito secondo Bainbridge in virtù dei seguenti coefficienti:

1) L'accresciuto « Schlagvolum ».

2) La costrizione dei vasi splancnici.

Durante la *fatica strenua* i muscoli in attività possono assumere da ciascuna frazione del sangue che scorre in essi, un volume d'ossigeno doppio di quello, che utilizzavano nel riposo prolungato. E poichè la *velocità circolatoria* è nello stesso tempo assai forte, i muscoli possono consumare 10-15 volte più ossigeno che non nel riposo durevole. Occorre a tale scopo non solo una accresciuta velocità di circolazione sanguigna, ma anche una stretta *correlazione fra la ventilazione polmonare e la velocità circolatoria*. Per mezzo di tali espedienti, ad onta della enorme utilizzazione di ossigeno, la dotazione di questo gas viene risarcita così riccamente nel sangue arterioso circolante che quest'ultimo durante il lavoro muscolare contiene una proporzione di ossigeno, maggiore che nel riposo; e minore quantità di acido carbonico!

La rapidità della corrente sanguigna nella circolazione generale dipende dallo « Schlagvolum »; e in sostanza dal « Minutenvolum ». Il « *Minutenvolum* » nell'individuo fisiologico *in riposo* è di 3 a 5 litri; ma nel *lavoro strenuo* in un soggetto atletico può raggiungere (A. Krogh, 1912, On the influence of the veinous supply upon the output of the heart. Skandinav. Arch. f. Physiologie, vol. XXVII, p. 227) persino 21 litri!

Dai risultati degli esperimenti di Lindhard e Boothby, e da quelli di Means e Newburgh il Bainbridge (pag. 57) conclude: che nei varii individui durante *esercizio muscolare moderato l'accresciuto* « Minutenvolum » può essere conseguito: o mediante un più copioso « Schlagvolum » insieme con una lieve accelerazione del polso; o con un notevole acceleramento della frequenza cardiaca ma con poco o punto aumento della « gittata sistolica ». È noto che lo « *Schlagvolum* » nel soggetto *in riposo* suol essere di 40 a 100 cmc. e non suole superare nello *strenuo* lavoro i 140 cmc. ma può raggiungere secondo Krogh e Lindhard i 160 cmc. In quel caso limite, nel quale il « Minutenvolum » superava i 21 litri, il cuore poteva dunque far circolare l'intero volume del sangue, contenuto nell'organismo, per tutto il sistema vasale 6 a 7 volte in un solo minuto. E ciò poteva accadere ad onta che durante l'esercizio muscolare la pressione arteriosa, contro cui il cuore doveva spingere lo « Schlagvolum », fosse considerevolmente più alta di quella, che era nelle condizioni di riposo; la pressione massima arteriosa essendo equivalente in questo ultimo caso a circa 110 millim. Hg.; laddove nell'individuo sano e vigoroso, che sta prestando fervido lavoro, raggiunge i 150-160 millim. Hg.

Noi possiamo farci un'idea del processo dell'adattamento del cuore al maggiore còmpito, impostogli dal lavoro, paragonandolo ad una motocicletta (Starling, loco cit., pag. 11). Anche in questa macchina la energia deriva dalla ossidazione di certe sostanze combustibili: nel caso speciale la benzina. Una volta messo in moto, il motociclo farà regolarmente la sua « rotta » in

terreno piano, senza ulteriore ostacolo. Ma se accade che la strada cominci ad essere in salita, la macchina rallenta la sua corsa: anzi, ove l'erta sia ripida, la motocicletta potrà anche fermarsi del tutto. Per evitare questo accidente, il corridore lascia scorrere nel motore in maggiore quantità la miscela d'aria e di benzina: la energia chimica, occorrente per la esplosione, è per tal modo aumentata: e la macchina monterà l'altura con la stessa velocità come quella, che manteneva prima, a terra piana.

Nell'esercizio muscolare il deflusso del sangue dalle vene verso il cuore viene aumentato, sia da più vivaci movimenti respiratorii del diaframma, sia dalla circostanza: che i muscoli, ingrossandosi nel contrarsi, premono su le vene *intermuscolari;* [*non* su i capillari *intramuscolari del cuore*, poichè sin dal 1878 il nostro Ceradini nel laboratorio di Ludwig ha dimostrato che gl'interstizii, a sezione trasversa triangolare, i quali separano tra loro le fibre muscolari nella compagine del miocardio, debbono, con l'ingrossarsi delle fibre stesse, per una ovvia legge geometrica allargarsi, anzichè restringersi].

Abbiamo veduto che — a quanto vorrebbero Starling e Bainbridge (pagina 67) — « è stabilito che il cuore non possiede tono diastolico ». Secondo questi Autori sarebbe esclusivamente l'aumento del « Minutenvolum », che implica un aumento corrispondente di riempimento diastolico per minuto. Secondo Starling e Bainbridge quest'ultimo è un fenomeno *puramente passivo*, che sarebbe determinato in effetto unicamente dall'aumentato deflusso venoso dai muscoli per minuto. E il cuore dal canto suo sarebbe in grado — reagendo al più copioso afflusso venoso — di accrescere il « Minutenvolum », sia per un aumento dello « Schlagvolum », sia per una accelerazione della frequenza dei battiti.

« È dimostrato » (Starling: « The law of the heart ») « che la gittata sistolica dipende dalla « *legge del cuore* », la quale stabilisce che la forza, con cui il miocardio si contrae durante la sistole, varia in proporzione diretta con il volume, che il cuore presenta al termine della diastole (pag. 22) ».

Secondo lo Starling e la sua Scuola la dilatazione del cuore è un fenomeno normale durante l'esercizio muscolare: e, come è riferito nelle pagine antecedenti, essa per sforzi esagerati attingerebbe il suo limite fisiologico massimale, solo allorchè il cuore al termine della diastole riempia completamente il sacco pericardiale.

18. *Come non possano venire adottati i concetti di Pende intorno al « tono cardiaco »*. — A questo punto della nostra esposizione cade in acconcio di domandarsi se i concetti di Starling intorno al riempimento diastolico del cuore non mínino addirittura le basi, su le quali il Pende ha fondato il suo principio generale: « che il tono muscolare espansorio del cuore consista nella proprietà, che possiede il miocardio, di *distendersi attivamente* per ampliare la cavità da esso limitata (« Rif. Med. », 1932, n. 1, pag. 120), *senza l'intervento di una distensione meccanica, cioè d'una aumentata pressione endocardiaca* ».

[Già 7 anni or sono L. Siciliano si è recisamente dichiarato in opposizione alle idee di Pende (Siciliano, « Der Herztonus », Mediz. Welt, I, n. 35, ottob. 1927)].

« Anche una variazione del tono miocardico in senso espansorio, cioè di allungamento » — aggiunge il Pende — « è attiva (pag. 120) ».

« Il tono del cuore (pag. 120) non è soltanto la proprietà del muscolo di retrarsi tonicamente e opporsi a una completa distensione o rilasciamento

completo della diastole; ma è la proprietà fisico-chimica del muscolo cardiaco di retrarsi e di *distendersi attivamente* secondo i bisogni fisiologici per far variare il calibro delle sue cavità *senza l'intervento di una distensione meccanica, cioè di una aumentata pressione endocardiaca*, in modo che il calibro delle cavità possa adattarsi in ogni momento al volume variabile di sangue, circolante entro il cuore ».

È facile riconoscere che in questo ultimo periodo vi è una « *petizione di principio* ». Se il calibro delle cavità si adatta ogni momento al volume variabile di sangue, circolante entro il cuore — ciò che appunto accadeva nei « preparati fisiologici » di Maestrini e di Starling senza ombra di intervento del « tono neuro-muscolare cardiaco » — in che cosa consiste allora l'attività della funzione tonotropa?

Sta il fatto che venti anni or sono il Minerbi — sotto la impressione dei risultati allora recenti e clamorosi delle constatazioni radiologiche, ottenute in numerosissime Cliniche europee su atleti in gara — aveva formulata la seguente ipotesi (« Riv. crit. Clin. med. », 1917, n. 17, p. 193): « Si può ritenere che esista nell'organismo fisiologico un meccanismo autoregolatore del tono neuro-muscolare del cuore per mezzo del quale, al presentarsi improvviso di un aumento delle resistenze circolatorie, avviene la retrazione di questa o di quella cavità cardiaca, a norma della entità del carico subentrante, e secondo la energia contrattile del miocardio ». Ma lo stesso Minerbi (ibidem, pag. 194) dichiarava: « Certo si tratta qui di una ipotesi affatto schematica e probabilmente troppo unilaterale ».

Il Clinico di Genova (dichiarazione per noi preziosa) afferma (pag. 119): che « il Minerbi — prima delle *osservazioni cliniche* di Pende sul tono cardiaco, pubblicate nel 1919 — ammetteva soltanto variazioni toniche attive del cuore in senso di aumentata retrazione e diminuito volume della cavità: e che qualsiasi allungamento delle fibre cardiache con dilatazione della cavità non potesse essere se non una variazione passiva del tono ». Ma il Pende ha la crudeltà di tacere che il Minerbi riferiva queste proposizioni ai risultati del « processo cardio-tono-cimentatore », introdotto dal Minerbi stesso nella indagine semeiologica: e alle applicazioni del processo medesimo su individui, sia malati, sia sani, *tutti però dotati di normale equilibrio del sistema nervoso vegetativo*.

Ebbene: *noi manteniamo che il dilatarsi d'una cavità atriale o ventricolare sotto l'impeto della corrente sanguigna che vi penetra, è difatti (come ha dimostrato Starling) puramente passivo; ma che il grado dell'ampliamento è fissato dalla « soglia » dello « sbarramento » (Uexküll), regolata dal « governo del tono neuro-muscolare del cuore » a un grado più elevato di quello della rivoluzione cardiaca precedente.*

Senza dubbio nei malati di scompenso cardiaco il dilatarsi immediato delle appendici auricolari sotto lo stimolo del processo cardio-tono-cimentatore di C. Minerbi, viene « mandato in soccorso » dal « governo del tono neuro-muscolare cardiaco » *anche* allo scopo di aumentare lo sforzo della sistole dell'atrio. Tuttavia a nostro avviso non è equanime il Pende, allorchè accusa il suo *unico* predecessore nello studio clinico del tono neuro-muscolare del cuore: il Minerbi « di avere confuso tonicità ed energia contrattile ». Il Minerbi ha riconosciuto un *fatto*, che nessuno prima di lui aveva osservato: *l'ampliarsi* (in certi *malati* di cuore) *degli atrii* — o per lo meno delle appendici auricolari — sotto lo stimolo del processo cardio-tono-cimentatore: e il rapporto costante di cotesto particolare fenomeno con la presenza (o la

imminenza) dello scompenso. E dall'avere d'altra parte riscontrato: che, con l'applicare il medesimo cimento, si otteneva nell'individuo *normale* e *fisiologico* costantemente la retrazione tonotropa coniugata delle appendici auricolari, il Minerbi aveva tratta, *riguardo alla applicazione di quel processo*, la induzione: *che esistesse fra retrattilità tonotropa e capacità funzionale della fibra muscolare cardiaca uno stretto parallelismo, perchè proprietà fisiologiche coesistenti e conniventi della fibra muscolare sana.*

Il Minerbi non aveva fatto entrare in conto il fenomeno *da lui stesso scoperto* (« Riv. crit. Clin. med. », n. 17, pag. 197, 28 aprile 1917) che nei soggetti in preda all'accesso di neurosi cardiaca si riscontrava *sotto lo stimolo del processo cardio-tono-cimentatore* il retrarsi patologico del cuore *in toto*, invece che nelle sole appendici auricolari. Il Minerbi però *aveva giustamente riconosciuto che questo contegno era patologico*: e che i disturbi circolatorii e subbiettivi, inerenti a questo stato del cuore, dipendevano dall'« *incoerente* » contegno del tono neuro-muscolare delle varie cavità cardiache per il *malgoverno* del sistema nervoso vegetativo: *e non, (come ancora oggi il Pende gli rimprovera) da atletica capacità funzionale della fibra miocardica.*

Ad ogni modo *resta fermo il fatto, stabilito dal Minerbi*: che *il verificarsi della retrazione tonotropa di una cavità cardiaca sotto lo stimolo del processo cardio-tono-cimentatore è testimone irrefragabile che persiste integra la capacità funzionale del miocardio della parete di questa cavità.*

Il meccanismo genetico delle reazioni tonotrope immediate effettive — con le quali il cuore reagisce a determinate condizioni circolatorie, per quanto apparentemente semplici — è a nostro avviso di gran lunga più complicato di quello, che il Pende ha ritenuto di potere stabilire.

Se si invita un soggetto fisiologico, cui si abbiano *chiuse le narici* con due dita, a compiere a bocca chiusa una inspirazione abbastanza profonda, si osserva (come abbiamo riferito a pag. 16 di questo scritto) la retrazione vivacissima degli atrii. Se veramente, come afferma il Pende, il calibro della cavità si adattasse ogni momento al volume di sangue, circolante entro il cuore, sarebbe proprio questa l'occasione per il cuore, di dilatarsi. All'opposto, come ha riscontrato il Minerbi per primo, e come lo attesta la esplorazione radiologica, il cuore si restringe immediatamente e fortemente.

Il medesimo risultato si osserva per verità se davanti allo schermo radiologico (A. Busi) si stringe un laccio attorno al collo d'un paziente in stazione eretta. Ma in questo caso è per tutelare — diminuendo l'apporto sanguigno — l'encefalo dalla stasi venosa che il cuore si retrae *in toto*: e non già per adattarsi ad un diminuito « veinous inflow ».

Quanto all'ampliarsi degli atrii (delle appendici auricolari) per azione del « processo cardio-tono-cimentatore » nei cardiaci in imminente scompenso, esso è per verità testimone della necessità, in cui viene repentinamente a trovarsi la circolazione, di accrescere la energia espulsiva degli atrii: e ciò: o perchè non sia espediente accelerare ulteriormente la frequenza cardiaca oltre un dato limite (per evitare eccessivi disordini nella irrigazione sanguigna encefalica); o perchè la frequenza stessa abbia già raggiunto un grado, resosi estenuante per il cuore. Ma disgraziamente il dilatarsi delle cavità atriali sotto deboli sforzi — a tal novero appartiene certo quello, a cui viene sottoposto il paziente dal processo cardio-tono-cimentatore — è un fenomeno, che nella Patologia del cuore si osserva verificarsi di preferenza appunto in una moltitudine di casi, nei quali, a regolare la circolazione mediante cotesto deside-

rabile aumento di rendimento da parte della muscolatura cardiaca, il viscere si rivela più o meno impotente.

Con l'applicare il processo di Minerbi si promuovono successivamente:

1) un afflusso copioso di sangue verso l'atrio destro;

2) un sensibile aggravamento delle resistenze, che si oppongono allo scarico del ventricolo sinistro;

3) uno sforzo fisico; e perciò:

a) un afflusso riboccante di sangue agli atrii;

b) un forte aumento della pressione endo-aortica.

Sono dunque presenti tutte le condizioni, che dovrebbero determinare, se i concetti di Pende fossero giusti, un considerevole aumento del volume cardiaco. Ebbene: il processo di Minerbi provoca all'opposto nell'individuo sano e normale, la retrazione delle appendici auricolari, combinata con un acceleramento della frequenza cardiaca.

Nel quadro sinottico dei riflessi tonotropi immediati cardio-vascolari, scoperti dal Minerbi, — quadro riportato nelle prime pagine di questo lavoro — il lettore troverà indicato con quali artifici possa venire provocata la dilatazione di questa o di quella cavità cardiaca singola, a piacere dello sperimentatore. Tra cotesti riflessi, ne sceglieremo uno, nel quale lo stimolo è d'una semplicità ideale. Lo « *sfioramento* » *distale combinato, simultaneo bilaterale della vena cefalica* — artificio, il quale, portando un repentino abbassamento di pressione nelle venae anonymae e nella cava superiore, dovrebbe provocare secondo la teoria di Pende il retrarsi dell'atrio destro — determina prontamente la dilatazione coniugata delle appendici auricolari. Si direbbe che il Pende, per attenersi alla Fisiologia vivisettoria, abbia buttato a mare la Clinica!

Il Pende ammette per la fase di riempimento diastolico (indipendentemente dalla pressione negativa endo-pericardica) una specie di *aspirazione attiva* del sangue da parte della parete per es. di un atrio: processo della cui effettiva esistenza manca sino ad ora qualsiasi documentazione obbiettiva sperimentale (Bainbridge, v. Moritz, Siciliano, Starling). Ma tanto meno ammissibile appare il concetto di Pende, in quanto che è stata accertata in modo ineccepibile dalle ricerche pazienti, estesissime (e purtroppo malnote) di J. v. Uexküll la esistenza di quella proprietà, che è intrinseca del « tono neuro-muscolare » della fibra *striata* scheletrica, *di potere arrestare* (« *sbarrare* ») *ad un punto predeterminato* (*variabile secondo i bisogni dell'organismo*) *tanto la contrazione* (*accorciamento*), *quanto lo afflosciirsi* (*allungamento*) *di un dato muscolo striato.*

Secondo il concetto, fondato su gli esperimenti su riferiti del Minerbi, il « veinous inflow » diastolico distende e gonfia più o meno l'atrio, a norma della « soglia », alla quale il « governo del tono neuro-muscolare cardiaco » (in rapporto strettissimo con la attività dei centri nervosi bulbari e superiori) ha previamente fissato che lo allungamento della fibra miocardica abbia ad arrestarsi. E nella stessa guisa, come abbiamo veduto, il « tono » cardiaco possiede la facoltà di fissare preventivamente il grado, al quale l'accorciarsi sistolico della parete di una data cavità cardiaca debba fermarsi.

Per tal modo a nostro avviso *il « governo del tono neuro-muscolare cardiaco » determina i confini, entro i quali dovranno venire frenati da un lato il riempimento; dall'altro la gittata sistolica: ed è entro questi confini che la proprietà inotropa della fibra cardiaca dovrà dispiegare* (« *proprietà bat-*

motropica » di Bowditch) tutta la energia, della quale essa è capace in quel dato tempuscolo.

Il concetto di v. Uexküll del duplice dispositivo frenatore del muscolo scheletrico — concetto che ci sembra lecito applicare al meccanismo d'azione delle singole cavità cardiache — viene documentato dalle nuove conoscenze, conseguite mediante gli esperimenti, che ha descritti il Minerbi sette anni or sono su « Min. Med. » (gennaio 1927, n. 1); e più tardi su « Gazz. Osp. e Clin. » (1930, n. 25); e per mezzo di quelli novissimi, riferiti nelle pagine addietro (vedi pagg. 16 e seguenti, di questo scritto).

19. *Una definizione nuova del « tono neuro-muscolare cardiaco »*. — Secondo Noyons e Uexküll il « *coefficiente meccanico* », che rivela la misura della attività tonotropa (cioè dello « sbarramento ») della fibra muscolare, tanto striata come liscia, è rappresentata dalla *durezza* del muscolo: e *lo « sbarramento intimo » di un muscolo, sia liscio, sia striato, è quella condizione, la quale, pure non promuovendo alcun accorciamento del muscolo, mette però questo in grado a un determinato punto di opporre resistenza a forze esterne, le quali tenderebbero a farlo allungare oltre una misura preventivamente fissata* (« Die Härte d. Muskeln », Zeitschr. f. Biol.; 56 Bd., 1911; pag. 145).

I muscoli *striati*, i quali persistentemente, mediante il proprio lavoro bilanciano il carico, che essi portano, hanno la facoltà di adattare il proprio sbarramento a ciascuna variazione del carico, nel momento che occorre. Infatti sono i muscoli striati, che soli possiedono lo « sbarramento graduabile » (« gleitende Sperrung »), il quale accompagna e controlla l'accorciamento, regolando volonteroso il tenore e il tempo della propria cooperazione a norma del bisogno, tanto nella occasione di un aumento, come in quella di una diminuzione del carico.

« All'opposto i muscoli *lisci*, i quali lavorano pigramente, possiedono uno « *sbarramento* » *esclusivamente* « *massimale* » (non atto a frenare a metà il corso dell'accorciamento), il quale entro limiti fisiologici resta costante per carichi di qualsivoglia portata; e che non modifica il grado della propria prestazione, nè per una diminuzione, nè per un incremento del carico (pag. 144) ».

Il fatto è: che, come la esperienza giornaliera insegna « la *durezza* dei muscoli scheletrici (*striati*) *è in rapporto, non con il loro accorciamento: bensì con il loro carico* (pag. 165). Ora è appunto la durezza che dà la misura del « tono muscolare » nel soggetto vivente (Noyons e Uexküll).

Anche nell'uomo si può dimostrare che lo sbarramento di un muscolo scheletrico si verifica con piena indipendenza dalla azione del muscolo antagonista. Ecco due esempi (Noyons e Uexküll, pag. 207), destinati a documentare questa proposizione:

1) Si affidi al paziente una lunga forbice: e gli si mostri un grosso foglio di cartone, che la forbice non potrà tagliare se non che faticosamente e lentamente: e si suggerisca al paziente di prepararsi a occhi bendati a tagliarlo; e di eseguire effettivamente con le dita lo sforzo, a ciò necessario, immaginando che il cartone si trovi realmente fra le due lame dello strumento. Mentre il paziente alla cieca obbedisce alla ingiunzione, si riconoscerà che le branche taglienti della forbice oppongono una fortissima resistenza ad un energico tentativo, da parte dell'osservatore, di allargarle; laddove basta una pressione debolissima a chiuderle. Dunque, mentre il paziente va contraendo

con forza, e accorciando gradatamente, i muscoli: flessori del medio, flessore corto e opponente del pollice, interossei, ecc., dal canto loro gli estensori e gli abduttori del pollice, e gli estensori del medio si rivelano inerti (non « *sbarrati* »). E per conseguenza il fermarsi a mezzo dello accorciamento degli interossei e del muscolo opponente in corrispondenza di punti diversi, graduabili, dipende da un processo fisiologico (« sbarramento »), *insito nel muscolo stesso in contrazione*: e non dall'intervento dei muscoli antagonisti.

2) Il soggetto tiene l'avambraccio, in posizione orizzontale, flesso sul braccio e con la mano atteggiata in supinazione. Egli viene invitato a *tenersi pronto* a sostenere un peso assai greve, che da un assistente gli verrà deposto su la palma della mano. Mentre l'assistente avvicina il carico alla mano, come se stesse per deporlo su di questa, si potrà accertare che l'avambraccio — laddove non cede ad una energica pressione, diretta in basso, che tenda ad estenderlo — si lascia flettere ulteriormente sul braccio, senza opporre resistenza. Dunque il tricipite non è « sbarrato », poichè si lascia allungare senza contrasto. All'opposto il bicipite, che è accorciato solo incompletamente, si mantiene fissato in questo atteggiamento, non già perchè il suo antagonista vieti una flessione più completa; ma perchè ciò gli è conteso dallo « sbarramento intimo » del bicipite stesso, in contrazione energica; ma accorciato a metà.

È ammesso concordemente dai Clinici (James Mackenzie, « Principles of Diagnosis, ecc. », pag. 188; Frowde, Hodder a. Stoughton, London, 1916; M. De la Camp. « Experimentelle Studien, etc. »; Zeitschr. klin. Mediz., LI; 1 u. 2, pag. 1, 1903; Valobra, Atti d. III Congr. d. Mal. d. Lavoro, Torino, 1911, pag. 428) che particolarmente i cuori intossicati si dilatano sotto lo sforzo fisico. Ora bisogna non dimenticare che Starling, Bainbridge, Maestrini, ecc., operavano su animali o narcotizzati, o torturati, o mutilati. Nel primo caso il miocardio si trovava sotto l'azione d'un veleno, che ne « siderava » la tonicità. Nel secondo caso erano già avvenute nel cuore fin dal principio dell'esperimento reazioni nervose riflesse costrittorie così violente che un ulteriore stimolo diretto non poteva più provocare se non la dilatazione (« entsperrter Zustand ») delle cavità cardiache cimentate. E nel terzo caso, come avrebbero potuto le delicate e complicate reazioni tonotrope neuro-muscolari del cuore non essere distrutte o profondamente perturbate dalle immani operazioni vivisettorie?

Appunto per queste ragioni gli esperimenti di vivisezione offrono l'innegabile pregio di potere mettere a raffronto lo stimolo e la reazione riflessa nella loro più semplice e immediata purità. Nell'organismo umano vivente a cotesti rapporti si sovrappongono fenomeni perturbatori, promossi da dispositivi fisiologici innumerevoli, in buona parte importantissimi: così che l'esperimento su l'uomo riserva al ricercatore — il quale supponesse di poter prevedere i risultati, basandosi su i soli principii, stabiliti dai fisiologi mediante i loro metodi di ricerca — le sorprese più impensate.

Ma a nostro avviso, per il funzionamento fisiologico del « tono neuromuscolare cardiaco », quale si manifesta negli esperimenti di Minerbi, altro è applicare alla fibra miocardica (come qui ci siamo studiati di fare) i principii generali del tono della muscolatura scheletrica e liscia — ampiamente documentati dalle ricerche di Noyons e Uexküll, Rieger, ecc., eseguite anche su l'uomo vivente — altro è edificare, come vorrebbe Pende, una nuova dottrina del tono del cuore, attribuendo alla fibra miocardica una proprietà

fisiologica (l'« *allungamento attivo* »), che nessun dato di fatto obbiettivamente stabilito, dà diritto di aggiudicarle. Nè d'altra parte è da dimenticare il precetto di Bacone: « non sunt multiplicandae caussae absque necessitate ».

Secondo l'antica definizione del « tono neuro-muscolare cardiaco » poco innanzi riferita — la quale il Minerbi, diciotto anni or sono, aveva azzardata in base ai suoi primissimi studii, nella monografia del 1917 (« Riv. crit. Clin. med. », n. 17 e 19; pag. 195 e 214) — il cuore faceva un po' la figura d'un avaraccio: secondo la definizione recentissima di Pende (1932) esso fa, se ben ci apponiamo, la figura d'uno sciupone. In realtà il cuore sa essere, ora parsimonioso, ora munifico dispensatore della propria energia contrattile, a norma del bisogno. Facendo tesoro dunque dei preziosi insegnamenti del Pende; ma fondandoci sui concetti di Murri, di Starling e di Noyons e Uexküll; e specialmente sul contributo, arrecato nell'ultimo ventennio dal Minerbi *sperimentalmente* alla conoscenza delle reazioni tonotrope immediate, dissociate delle singole cavità cardiache, e alla dottrina della « fase refrattaria tonotropa » del miocardio, noi completeremo la prima definizione anzi citata (vedi a pag. 25) del Minerbi, *ancora oggi esattissima*, nel modo seguente:

La tonicità è quella proprietà fisiologica della fibra miocardica, che la rende idonea, sotto il governo dei centri nervosi, a regolare e fissare per ciascuno dei propri segmenti la rispettiva lunghezza tele-diastolica e tele-sistolica, preordinando tanto il limite del riempimento diastolico, quanto il punto d'arresto dello scarico sistolico di ciascuna cavità cardiaca singola, a norma dei bisogni della vita; e con il risultato immediato, il più spesso di risparmiare la propria energia contrattile, e in qualche caso di spenderla generosamente e tempestivamente; sia per prestar lavoro strenuo, sia per tutelare la salute propria e quella dell'intero organismo.

20. *L'insegnamento clinico universitario e l'esercizio professionale pratico.* — Bisogna che a questo punto noi apriamo una parentesi, la quale — poichè riguarda i pregi e la insostituibilità della percussione in certi ordini di ricerche cliniche — non è affatto estranea all'argomento di questo lavoro.

Oggi, specialmente nelle Cliniche tedesche, si tende a bandire dal procedimento diagnostico, quasi fossero meritevoli di disprezzo, i metodi classici dell'esame clinico. Non sarebbe più conforme al pensiero filosofico indagarne il determinismo fisico, e studiarsi di identificare le leggi generali, che li reggono? E d'altra parte non bisogna dimenticare che l'insegnamento Universitario ha un duplice scopo: fare progredire la scienza, e « formare » il medico. Esso non dovrebbe soltanto dimostrare agli allievi in qual modo un Maestro di intelletto altissimo e di sconfinato sapere, circondato da' suoi Assistenti in un Istituto, dotato di numerosi « gabinetti » per le ricerche più fini e più svariate, attrezzato dei meccanismi più perfezionati, quali delicati, quali giganteschi, riesca a raggiungere quello, che può chiamarsi un trionfo della Scienza: una meravigliosa certezza diagnostica: ma esso dovrà, a nostro avviso, anche, e con il medesimo zelo, ammaestrare i giovani ad apprendere in qual modo un medico di montagna, abbandonato a sè, possa con il solo aiuto dei dati, che sàppiano fornirgli l'occhio, la mano, l'orecchio... e il cervello, formulare nel maggior numero dei casi una diagnosi, senza dubbio approssimativa, ma giusta.

Nella « testata » di molti importantissimi periodici di medicina viene inserita come sottotitolo la formola: « Giornale per il medico pratico ». Non v'è migliore prova di questa per dimostrare: che al medico pratico sono ri-

conosciute anche *in alto loco* esigenze specifiche. Nella stessa guisa come riguardo ai mezzi d'informazione e di disciplina scientifiche, così il medico pratico ha necessità particolari anche riguardo ai metodi di ricerca clinica. Ma — nonchè il medico pratico — lo stesso Consulente, allorchè viene chiamato d'urgenza dal medico curante presso un malato in stato assai grave, è costretto a valersi esclusivamente di processi d'indagine *estemporanei, semplici e non strumentali.*

E d'altra parte appunto oggi vien fatto di domandarsi: di quali metodi d'indagine possa disporre un medico militare, lontano dagli ospedali da campo, in una spedizione coloniale!

Ci sia lecito rivendicare al Minerbi — poichè « chi pecora si fa, lupo la mangia » — il vanto di avere dotato la Clinica Medica giornaliera per l'appunto di un processo d'indagine semplice, pronto, rapido e non strumentale — provvisto dunque di tutti i caratteri della praticità — per riconoscere seduta stante in ciascun individuo, sottoposto ad esame fisico, lo stato *attuale* del « tono neuro-muscolare cardiaco », identificando mediante la percussione digito-digitale le modificazioni immediate, determinate, per la applicazione del « processo cardio-tono-cimentatore », nel volume de' varii segmenti cardiaci. Aggiungeremo che la indagine clinica diretta, metodica della funzione tonotropa neuro-muscolare nelle singole cavità cardiache non era stata mai da alcuno, prima che dal Minerbi, intrapresa con un processo, il quale cimentasse ad arte esclusivamente, immediatamente, e persino partitamente ne' suoi singoli segmenti, lo apparato circolatorio centrale (il viscere cardiaco); e che fosse scevro di elementi « parassitarii » perturbatori. Dobbiamo ricordare che l'avere introdotto nell'esame fisico il « processo cardio-tono-cimentatore », non solo ha aperta la via alla scoperta di una serie di artifici altrettanto semplici e diretti, idonei a stimolare *ad libitum* l'uno o l'altro riflesso tonotropo immediato dissociato, vuoi costrittorio, vuoi espansorio, per ciascun segmento cardiaco designato — nella stessa guisa come il pianista fa vibrare l'una o l'altra corda, secondo che preme l'uno o l'altro tasto —; ma ha pure messo in luce la esistenza nell'individuo fisiologico d'una « *fase refrattaria tonotropa » del miocardio;* e l'analogia di essa con lo « stato disserrato « della fibra muscolare liscia (« Min. Med. », VII, n. 1, gennaio 1927). Per tale modo l'avere introdotto in Clinica Medica il « processo cardio-tono cimentatore » ha additato e dischiuso alla indagine fisiologica e clinica un campo di ricerche vastissimo, e sicuramente ubertoso.

Nè sarà vano il dichiarare che il « processo cardio-tono-cimentatore » è per ora il solo, che sia in grado di constatare nel cuore, seduta stante, fenomeni reattivi labilissimi: essendo le variazioni tonotrope — se promosse, secondo il metodo del Minerbi, mediante uno stimolo istantaneo, — quasi tutte di durata inferiore a tre minuti primi. [Solo il « *riflesso* (espansorio) *rino-atrio-ectasico* » (« *Gazz. Ospit.* », 1930, n. 25) teoricamente importantissimo, dura circa una diecina di minuti]. Il « processo cardio-tono-cimentatore » è l'unico mezzo d'indagine, completamente esente dal rimprovero di turbare la evoluzione genuina delle variazioni morfologico-volumetriche del tono neuro-muscolare cardiaco, poichè esso solo evita (Schweiz. med. Woch », 1927, LVII, n. 24) reazioni riflesse di *origine emotiva*: ciò che implica la necessità di far precedere la prova del « processo cardio-tono-cimentatore », quale controllo ai processi strumentali di ricerca.

In questi ultimi giorni Silvio Mongini e Bruno Melli (« Cuore e Circolazione ». 1935, XIX, fasc. 1) hanno riscontrato, appunto utilizzando il « pro-

cesso cardio-tono-cimentatore di Minerbi », una sorprendente corrispondenza fra la forza dell'« itto della punta » e il grado della reazione tonotropa costrittoria del cuore. Questo dato di fatto legittima la induzione: che uno dei principali coefficienti dell'itto della punta sia la « *durezza* » del miocardio: proprietà che — come hanno dimostrato Noyons e Uexküll (p. 166) — fornisce la *misura meccanica* dello « sbarramento intimo »: cioè della « *tonicità* » del muscolo.

Il lettore troverà una guida teorico-pratica alla tecnica moderna della percussione clinica del cuore in una breve memoria di C. Minerbi (« La tecnica odierna della percussione clinica del cuore »): memoria che verrà pubblicata fra breve.

Conclusioni.

Gli Autori rivendicano a C. Minerbi la priorità della scoperta delle reazioni tonotrope *immediate dissociate del cuore umano, sperimentalmente provocate*: e quella della *indipendenza funzionale tonotropa di ciascuna appendice auricolare* del cuore dal « corpo » del rispettivo atrio: inoltre il merito di avere introdotto nella clinica il « *processo cardio-tono-cimentatore* »: mezzo d'indagine rapido, semplice, pratico, applicabile in tutti i casi, per la *esplorazione metodica dello stato attuale del tono neuro-muscolare del cuore*. Dimostrano la priorità, all'Autore medesimo spettante, della *indicazione terapeutica patogenetica della ergotamina* (« Gynergen ») *nella « nevrosi del cuore » e nella angina pectoris coronaria;* e la assoluta indipendenza del « riflesso oculo-cardiaco di Dagnini » dal « *riflesso oculo-miocardiotonico di Minerbi* ». Documentano pure la priorità, spettante al Minerbi, della constatazione clinica della *retrazione tonotropa del cuore in toto* (« crampo cardiaco ») — provocata mediante il « processo cardio-tono-cimentatore » — quale *esponente obbiettivo* dell'accesso, che caratterizza il « periodo di eretismo cardiaco » (Sbrocchi) nella nevrosi del cuore: e riconfermano il rapporto, che secondo il Mongini suole esistere fra il « *cuore a goccia* » *dei soggetti « longilinei* », e la esistenza *in atto* della ipereccitabilità tonotropa del muscolo cardiaco per anormale funzionamento del sistema nervoso vegetativo.

Gli AA. dimostrano *la non identità* fra il « crampo cardiaco » e lo « *stato di eretismo cardiaco* » (*Sbrocchi*), essendo il primo un fenomeno contingente, transitorio, secondario del secondo Gli AA. mettono in luce la importanza della *autentica* « legge di Murri », la quale riguarda la influenza acceleratrice, che *il grado della pressione*, dispiegata dalla corrente sanguigna su la parete di una singola cavità cardiaca *durante la diastole*, esercita su la frequenza del polso. Gli AA. esaminano sperimentalmente i rapporti della legge di Murri con le variazioni tonotrope dissociate immediate dei diversi segmenti del cuore, *provocate dal « processo cardio-tono-cimentatore di C. Minerbi »*; e dimostrano come fisiologicamente la retrazione tonotropa degli atrii si accompagni ad un acceleramento della frequenza cardiaca; laddove la dissociata dilatazione del ventricolo sinistro (ottenuta mediante la compressione digitale della *arteria femoralis communis* d'ambo i lati) si associa a rallentamento della frequenza del polso. All'incontro il dilatarsi degli atrii, accompagnantesi ad acceleramento della frequenza cardiaca per la applicazione del processo di Minerbi, è testimone di funzionamento, patologicamente alterato del cuore.

Gli AA. contrappongono i risultati dei proprî esperimenti, intrapresi su individui sani e gagliardi, ai concetti di Starling e di Bainbridge, i quali affermano: « che l'aumentato afflusso di sangue dalle vene al cuore, mentre accelera la frequenza cardiaca, *dilata il cuore* ». Gli AA. dichiarano: che questo principio — senza dubbio valido per cimenti gravi, ai quali il cuore si trovi esposto — è ben lontano dal prestarsi ad una applicazione generale. Nell'*esperimento clinico* si presentano svariatissimi casi, nei quali, *per l'intervento del « governo del tono neuro-muscolare cardiaco »*, il viscere reagisce ad un aumento repentino dell'afflusso venoso in maniera totalmente opposta: anzi è questo contegno dissidente, che il cuore suole tenere nelle occasioni più comuni della vita giornaliera (C. Minerbi).

Gli AA. dimostrano che, per lo « *sfioramento* » *prossimale* della *vena cefalica* d'ambo i lati; così come per lavori non gravosi nè prolungati, eseguiti da individui sani e normali, il brusco incremento dell'afflusso venoso al cuore promuove, in luogo della dilatazione, la immediata prontissima retrazione degli atrii (esattamente: delle appendici auricolari del cuore): e che la compressione digitale delle *venae femorales communes* — laddove nei soggetti vigorosi determina il retrarsi del *ventricolo sinistro* — negli individui non allenati provoca invece il restringersi delle *appendici auricolari*.

Gli AA. osservano che gli artifici, i quali modificano la pressione sanguigna nelle *venae subclaviae* (e *anonymae*), promuovono ripercussioni immediate tonotrope su i segmenti cardiaci, affatto diverse da quelle, provocate da stimoli, che incidano direttamente sul corso del sangue nelle *venae femorales*: ciò che nel primo caso deve essere attribuito ad assestamenti di difesa, destinati a tutelare la circolazione sanguigna dell'encefalo.

Gli AA. dimostrano che, anche per il repentino aumento di resistenze allo scarico dei *ventricoli*, il cuore reagisce con un contegno diverso nei diversi individui. La compressione digitale delle *Arteriae femorales communes* determina: nei soggetti robusti e allenati la dilatazione immediata dissociata del ventricolo sinistro, combinata con un rallentamento della frequenza cardiaca: all'opposto nei soggetti deboli o *non allenati* la retrazione coniugata delle appendici auricolari, associata con un acceleramento della frequenza cardiaca.

Ma nella Fisiologia dei riflessi cardio-vascolari tonotropi, provocati da stimoli a distanza, persino la legge di simmetria lascia in asso. Infatti (Cuore e Circolazione, 1925, fasc. V e X) per la compressione digitale del « seno carotico » *sinistro*, si dilata il ventricolo sinistro; per quella del « seno carotico » *destro* vengono promossi: la retrazione coniugata delle appendici auricolari e il « riflesso oncopleurico » destro!

Mediante particolari procedimenti di stimolazione delle reazioni tonotrope da parte delle varie cavità cardiache (« Min. Med. », VII, 1927, n. 1) possono venire stabilite le proposizioni seguenti: le quali confermano e integrano quelle, antecedentemente formulate dal Minerbi.

Esiste per la proprietà *tonotropa* del miocardio (a riscontro di quella analoga, scoperta dal Marey per la proprietà inotropa) una « fase refrattaria », immediatamente consecutiva alla fase di attività funzionale. Durante la « *fase refrattaria tonotropa* » la fibra miocardica non reagisce più nello stesso modo, come prima che quella fase si iniziasse, al ripetersi dello stesso stimolo.

Per ciascun segmento cardiaco (come ha dimostrato C. Minerbi) si può *sperimentalmente* riscontrare che esiste — *deputato alla funzione tonotropa*

nel soggetto fisiologico — un duplice meccanismo neuro-muscolare regolatore. L'uno e l'altro di questi dispositivi [conforme a ciò che è noto (Uexhüll) anche per il « tono » del muscolo scheletrico] limitano e fissano per ciascun segmento del cuore l'allungamento diastolico e l'accorciamento sistolico della fibra stessa a una « soglia » determinata: e per tal modo regolano da un lato il riempimento diastolico (e quindi la frequenza cardiaca, a norma della « legge di Murri »); dall'altro lato la gittata sistolica ed eventualmente il Restvolum (e per conseguenza l'effetto utile della sistole secondo la « legge di Starling »), giusta le disposizioni del « governo del tono neuro-muscolare cardiaco ».

Lo « *stato tonotropo attuale* » di ciascuna cavità cardiaca è la « *risultante* » della attività rispettiva dell'uno e dell'altro dispositivo fisiologico neuro-muscolare su mentovato: e cotesta risultante è preordinata e stabilita dal « governo del tono neuro-muscolare cardiaco ».

L'attività fisiologica di ciascuno di questi due meccanismi, per una certa parte fra loro antagonisti, può venire, vuoi stimolata, vuoi depressa, sia in questa, sia in quella cavità cardiaca, a piacere dello sperimentatore, mediante artifici della massima semplicità, descritti nell'ultimo ventennio dal Minerbi.

Per escludere transitoriamente l'attività di uno dei due meccanismi anzidetti, basta reiterare lo stimolo *immediatamente* dopo che una data cavità cardiaca, modificata nelle sue dimensioni da un primo stimolo tonotropo, abbia ripristinato il volume originario (C. Minerbi).

Il miocardio durante il *periodo iniziale dello sforzo fisico* si comporta nella sistole secondo le caratteristiche specifiche della fibra muscolare *striata*. All'opposto il suo contegno rispetto all'intervento di « *extra-stimoli tonotropi* » tempestivamente applicati, starebbe a dimostrare: che la muscolatura cardiaca per di più partecipa ad una delle proprietà generali peculiari della fibra muscolare *liscia*: cioè a quella di ridursi per un processo adatto di stimolazione nel cosiddetto « stato disserrato » (« *entsperrter Zustand* » di v. Uexküll).

Gli Autori, seguendo i concetti classici di Rieger e di v. Uexküll intorno alla Fisiologia generale della funzione neuro-muscolare tonotropa; e soprattutto basandosi su i risultati *obbiettivi* delle proprie ricerche *sperimentali*, eseguite su una decina di migliaia di individui, sani o ammalati, dimostrano: come difetti assolutamente di base solida la ipotesi di Pende: « che anche una variazione del tono miocardico in senso espansorio, (cioè dell'allungamento) sia *attiva*: e che questo allungamento si effettui senza l'intervento di una distensione meccanica. (Rif. Med., XLVIII, 1932, n. 4, pag. 120). ».

Dall'altro lato gli AA. opinano che debbano venire ristretti cospicuamente i limiti, entro i quali è lecito ammettere il concetto di Pende: (ibidem) « che il cuore ortotonico allunghi *attivamente* le sue fibre (in modo da aumentare la energia delle sistoli), ogni qualvolta occorra espellere una quantità maggiore di sangue, che lo attraversi, o che in esso si accumuli ».

Gli AA. osservano: come la definizione del « tono cardiaco », novellamente formulata dal Pende (1932), mentre da un lato si appoggia su una presunzione, la quale difetta di qualsiasi fondamento obbiettivo, e che d'altronde non è punto necessaria (alludiamo alla ipotesi dello allungamento *attivo* della fibra miocardica), dall'altro lato pecca alquanto di unilateralità; e si rivela troppo « simpliste ». Infatti essa non tiene conto: che nella infinita

maggioranza dei casi, piuttosto di dilatarsi, il cuore (C. Minerbi) ricorre con prontezza fulminea, — nella diastole secondo la « legge di Murri »: nella sistole secondo la « legge di Marey » — a modificazioni della frequenza cardiaca, combinate con la vivace retrazione tonotropa di determinate cavità del cuore.

Pertanto gli AA. integrano la antica, esatta, ma non abbastanza particolareggiata definizione del Minerbi, completandola nel modo seguente:

« *La « tonicità » è quella proprietà della fibra miocardica, che la rende idonea, sotto il governo dei centri nervosi, a regolare e fissare per la parete di ciascuno dei segmenti cardiaci la propria rispettiva lunghezza telediastolica e rispettivamente telesistolica, secondo le leggi generali della Fisiologia della fibra muscolare striata, accertate da J. v. Uexküll* ». Restano per tal modo preordinati tanto il limite del riempimento diastolico — e per conseguenza la frequenza cardiaca (Murri) — quanto il punto d'arresto dello scarico sistolico di ciascuna singola cavità cardiaca — e per conseguenza il Restvolum, e l'effetto utile (Starling) della contrazione — a norma dei bisogni della vita; e con il risultato immediato: il più spesso di risparmiare la propria energia contrattile: e *in casi assai più rari* di spenderla generosamente e tempestivamente, sia per prestar lavoro strenuo, sia per tutelare la integrità propria e la salute dell'intero organismo.

La *dilatazione dissociata immediata* del ventricolo sinistro, con la quale un cuore allenato risponde alla compressione digitale delle arterie femorali, è un provvedimento eccezionale così, come — stante la sua localizzazione nettamente delimitata, — è eccezionale e per modo di dire « innaturale » il particolare cimento. Essa costituisce fisiologicamente un espediente, a cui il « governo del tono neuro-muscolare cardiaco » si attiene, per ringagliardire la gittata, e simultaneamente per evitare l'acceleramento della frequenza dei battiti, il quale sottoporrebbe ad un incremento inutile di lavoro le altre cavità cardiache. Ma entro i limiti fisiologici, e nei casi comuni della vita giornaliera il cuore sano e « ben governato » — quale è negli individui, dotati di normale equilibrio nervoso vegetativo — risponde allo sforzo fisico di corta durata e non eccessivamente gravoso con il retrarre le appendici auricolari, e con l'accelerare la frequenza del polso.

Un cuore *con pareti normalmente irrorate* di sangue arterioso delle coronarie, che per l'applicazione del « processo cardio-tono-cimentatore » (nel cui « 2° tempo » è contenuto uno sforzo fisico « dosato ») retragga il « corpo » dell'atrio destro o i ventricoli, è un cuore « mal governato »; ma — contrariamente a quel che pensa il Pende — *tutt'altro che debole*: ciò che è dimostrato dalla gagliardia dell'« itto della punta », (Mongini e B. Melli; A. Sbrocchi).

Resta confermata la proposizione del Minerbi (1917): che *il verificarsi della retrazione tonotropa di una cavità cardiaca sotto lo stimolo del processo cardio-tono-cimentatore, è testimone irrefragabile — se il sistema nervoso vegetativo del soggetto è normale — che persiste integra la capacità lavorativa della muscolatura di quella cavità.*

Se, *applicando il « processo cardio-tono-cimentatore di C. Minerbi »* si effettuasse, *contrariamente alla norma*, la modificazione tonotropa *immediata dilatatrice* di una, o di parecchie cavità cardiache, è lecito trarne la induzione (purchè il paziente sia dotato di normale equilibrio nervoso vegetativo): che in quelle determinate cavità regnassero, già prima che la or ora

mentovata prova clinica venisse applicata, le condizioni di un carico circolatorio così greve che il muscolo cardiaco, per fronteggiare il nuovo pur lieve cimento, e per esimersi dall'aumentare la frequenza, è costretto a ricorrere d'urgenza ai « *soccorsi di riserva* ».

È dunque perfettamente giustificata la interpretazione, formulata da C. Minerbi nella sua prima monografia (« Riv. crit. Clin. med. », n. 19, pagina 215, il 12 maggio 1917) che « la dilatazione d'emblée delle appendici auricolari, quale reazione alla applicazione del processo cardio-tono-cimentatore, può essere considerata come segno eccellente di « inferiorità cardiaca »: naturalmente in soggetti, dotati di perfetto equilibrio del sistema nervoso vegetativo.

La semplice elevazione passiva degli arti inferiori (che costituisce il « primo tempo » del « processo cardio-tono-cimentatore ») esclude, come è noto, da parte del soggetto qualsiasi sforzo fisico vero e proprio; e incide sul solo lavoro del cuore, come pompa. Se *nell'individuo normale la passiva elevazione degli arti inferiori viene mantenuta*, non 10 soli secondi; ma *più di 2-3 minuti primi*, si riconosce che la retrazione delle appendici auricolari cede; e queste riprendono le dimensioni primiere, le quali persistono anche dopo che l'assistente abbia riadagiati gli arti del paziente (senza alcuno sforzo di costui) sul piano del letto. È evidente che l'intervento di determinati processi compensatorii e difensivi nei distretti circolatorii periferici, aveva liberato facilmente il cuore dal sovrappiù di lavoro, che il non grave cimento gli imponeva; e assestata la circolazione encefalica al modificato regime di pressione nella vena cava superiore.

La « *immobilità* » *tonotropa del cuore* — quale suole riscontrarsi negli *ipertensivi con poco estesa pressione differenziale, allorchè vengano esaminati mediante il processo cardio-tono-cimentatore* — è meno semplice da interpretare. Ad ogni modo sembra lecito pensare: che, *stante la incipiente insufficienza circolatoria*, il « governo del tono neuro-muscolare cardiaco » si studî — evitando la retrazione coniugata delle appendici auricolari e il conseguente acceleramento (secondo la « legge di Murri ») della frequenza cardiaca — di sottrarre il ventricolo sinistro, già oppresso da troppo gravi resistenze; e specialmente la circolazione encefalica, già sottoposta a un regime di eccessiva pressione, a un aggravamento delle rispettive condizioni patologiche. Si consideri che, appunto a cagione del troppo tenue dislivello fra la pressione arteriosa massima e la minima, è utile che *non* venga determinato un affrettamento della successione dei battiti, il quale, *caeteris paribus*, abbreviando la fase diastolica, eleverebbe la pressione arteriosa minima. È presumibilmente a tal fine che le appendici auricolari questa volta si astengono per influsso del « governo del tono neuro-muscolare cardiaco », dal retrarsi.

« Un cuore, dotato di « governo tonotropo » normale, e che reagisca al « processo cardio-tono-cimentatore », lasciando *dilatare* il « *corpo* » *dell'atrio destro*, si industria mercè tale espediente ad aumentare il « veinous inflow », per superare il nuovo aggravamento delle già troppo aumentate resistenze nel piccolo circolo, mentre si sottrae alla necessità di accelerare la frequenza dei battiti.

Un cuore « ben governato », che *in istato di completo riposo* risponda al « processo cardio-tono-cimentatore » con la *dilatazione immediata dei ventricoli*, si trova manifestamente in condizioni assai precarie. È in quella maniera che esso si studia di fronteggiare il nuovo carico, pur modesto —

che viene ad aggiungersi a resistenze circolatorie gravissime già precedentemente in corso — evitando la necessità di accelerare ulteriormente la frequenza cardiaca, fin da prima eccessiva e prostrante. Ma si tratta in questo caso di una *misura estrema* assai costosa, alla quale il viscere si rassegna perchè ridotto a corto di espedienti; e che rivela come il cuore corra pericolo di avviarsi alla catastrofe.

È lecito pensare che lo studio metodico dei *rapporti*, che verosimilmente corrono fra questo modo di contenersi del cuore verso il « processo cardio-tono-cimentatore » e la esistenza dello « *stato di fibrillazione atriale* » di Mackenzie, abbia a rivelare un giorno o l'altro dei fatti di notevole interesse clinico.

La contraddizione fra i risultati della vivisezione, e i rilievi clinici, accertati dagli AA., è soltanto apparente. Starling e Bainbridge sottoponevano a carichi di gravità progressivamente crescente un « preparato fisiologico », nel quale erano presenti i meccanismi vitali essenziali della circolazione; ma da cui erano stati esclusi tutti i dispositivi di compenso e di difesa, che l'organismo sano e normale possiede a dovizia.

Negli esperimenti, intrapresi dagli AA. si tratta all'opposto di un lieve sforzo (processo del Minerbi), eseguito dal paziente, tenuto nel più completo riposo; e per effettuare il quale l'economia organica preferisce mettere in gioco l'uno o l'altro dei numerosi dispositivi fisiologici ausiliari. Questi sono destinati appunto ad evitare che venga ricorso a quei meccanismi funzionali, che reagivano nel « preparato fisiologico » di Starling: e che, per essere assai « costosi », vengono riservati dal « governo del tono neuro-muscolare cardiaco » per fatiche di grande rilievo, o per il crollo dei meccanismi fisiologici ausiliari, o per i cimenti interminati e di gravità estrema, dei quali la patologia offre esempii troppo frequenti e troppo noti.

Alcune delle *interpretazioni*, qui sopra esposte, sono state formulate soprattutto quali « ipotesi da lavoro ». Ma, sia che coteste ipotesi vengano riconosciute valide: sia che esse debbano in avvenire essere modificate, ad ogni modo i *fatti* qui descritti, restano saldi. Ed invero in 20 anni, da che sono stati scoperti, essi hanno provocato spesso autorevoli conferme; smentite mai.

RIASSUNTO.

Gli AA., basandosi soprattutto su i risultati delle ricerche sperimentali e cliniche proprie, tanto precedenti, quanto nuove, analizzano le ripercussioni, che il « processo cardio-tono-cimentatore di C. Minerbi » determina nei varii distretti dell'apparato circolatorio, sia fisiologico, sia malato: documentano la esistenza del « tono neuro-muscolare del cuore »; propugnano la « legge di Murri » nella sua formola genuina: combattono la ipotesi dell'« allungamento *attivo* tonotropo », sostenuta dal Pende; e propongono una definizione nuova del « tono neuro-muscolare cardiaco ».

Roma, 1936 - Stab. Tip. Armani di M. Courrier C. FRUGONI, dir. - A. POZZI, resp.

Anno XLIII Roma, 1° Marzo 1936 - XIV Num. 3.

"IL POLICLINICO"

SEZIONE MEDICA

fondata da GUIDO BACCELLI

diretta dal prof. CESARE FRUGONI

Clinico Medico di Roma.

SOMMARIO

LAVORI ORIGINALI

I.

Istituto di Clinica Medica Generale della R. Università di Roma
Direttore: Prof. C. Frugoni.

Anemie ipocromiche e ferro.

Dott. Ferdinando Corelli, assistente.

Come nelle anemie ipercromiche perniciose i concetti prognostici e terapeutici sono completamente rinnovati dopo l'introduzione della terapia epatica e gastrica, anche in tema di anemie ipocromiche essenziali e secondarie i concetti terapeutici odierni sono un po' diversi da quelli di alcuni anni fa, nel senso che, se il ferro era usato già da molti anni nella terapia delle anemie ipocromiche di cui tipica la clorosi, sono le alte dosi quelle che oggi vengono indicate. Il concetto di una terapia ferrica ad alte dosi esisteva però da tempo: già Trousseau e Pidoux consigliavano il ferro ridotto anche fino a 1.50 a 3 gr. al dì, però usualmente, come ancora è segnato nelle Farmacopee, era adoperato nella dose di alcuni centigrammi al giorno.

I vantaggi che nei casi indicati da una terapia ferrica ad alte dosi, si possono ottenere, sono così notevoli che talvolta si possono quasi paragonare a quelli ottenuti nelle anemie perniciose con la terapia epatica.

Facciamo precedere una breve classificazione delle anemie, per passare poi alla loro terapia.

Le anemie possono essere divise seguendo criteri eziologici (anemie essenziali, anemie secondarie a cause note) oppure secondo criteri ematologici, cioè basati sui dati degli esami di sangue che assieme all'esame clinico ed agli altri esami di laboratorio fra cui importante l'esame del succo

gastrico, permettono una diagnosi precisa e solo allora un trattamento adeguato.

Siccome in ultima analisi anemia significa diminuzione dell'emoglobina contenuta nel sangue e poichè l'emoglobina è la sostanza colorante contenuta solo nei globuli rossi, anemia può prodursi per riduzione dei globuli rossi sia quantitativa (riduzione di numero) che qualitativa (diminuzione del loro contenuto in Hb).

Basandosi quindi sul valore globulare, cioè sul rapporto fra contenuto di Hb e numero dei globuli rossi, le anemie possono essere divise (Preti) in:

a) *ipocromiche*: Hb ridotta proporzionalmente di più che il numero dei globuli rossi; quindi valor globulare minore di 1. Tipica per es. l'anemia da croniche perdite emorragiche e la clorosi oggi pressochè scomparsa e l'anemia ipocromica essenziale. Per queste è indicato il ferro.

b) *normocromiche*: riduzione proporzionale dell'Hb e dei gl. rossi: per es. l'anemia aplastica.

c) *ipercromiche*: Hb ridotta proporzionalmente meno che il numero dei globuli rossi, quindi val. globulare maggiore di 1, tipica l'anemia perniciosa. Per queste è indicato il principio antianemico del fegato o dello stomaco.

A seconda poi del volume dei singoli globuli rossi, le anemie si possono anche dividere in:

microtiche = indice volumetrico e diametro medio globulare più piccolo del normale (per es. anemia ipocromica essenziale);

normocitiche = indice volumetrico e diametro medio normale;

macrocitiche = indice volumetrico e diametro medio più grande del normale (per es., anemia perniciosa).

Nelle anemie acute da perdite emorragiche essendoci una riduzione uguale dell'Hb e dei Gl. rossi si ha un'anemia normocitica e normocromica.

Il carattere ipocromico spesso si collega con quello microcititico, come quello ipercromico con quello macrocitico, spesso però si possono anche osservare caratteri intermedi e di passaggio fra un tipo e l'altro.

Delle anemie ipercromiche, macrocitiche, particolarmente delle perniciose, mi sono occupato in precedenti note, specie in rapporto con la terapia epatica e gastrica. Solo ricordo che in queste anemie ipercromiche, essendo l'ematopoiesi arrestata allo stadio megaloblastico per carenza del principio antianemico del fegato, necessita somministrare questo principio che agendo sulla fase megaloblastica conduce alla normale maturazione i globuli rossi.

Desidero ricordare ora le anemie ipocromiche sia essenziali, che quelle postemorragiche, postinfettive e quelle che si sviluppano dopo interventi chirurgici sullo stomaco, anemie da resezione gastrica, su cui è stato di recente ampiamente discusso da Fasiani e Chiatellino.

In queste varie anemie il carattere ipocromico è dato specialmente dal basso contenuto in Hb: (basso valore globulare) ed è in questo gruppo che il ferro ha la principale indicazione. Poichè il ferro è l'elemento principale per la formazione dell'Hb, quando questo non si trova in quantità sufficiente alle richieste necessarie per la normale emoglobinogenesi, perchè per esempio per continue, ricorrenti perdite di sangue i depositi di ferro vengono esauriti, allora si sviluppa una anemia a tipo ipocromico.

Il ferro alimentare che nei soggetti normali è più che sufficiente a mantenere normale l'emoglobinogenesi, nei casi per esempio di perdite ripetute di sangue, è insufficiente al bisogno (Wipple, Robscheit-Robbins), da ciò l'indicazione della terapia ferrica, la quale agisce non solo come stimolante dell'emopoiesi ma anche come apportatrice del ferro necessario.

Nell'anemia acuta postemorragica la rigenerazione avviene spontaneamente, anche in via sperimentale Wipple ha visto nel cane che nell'acuta anemia da salasso, il ferro non ha grande azione, disponendo l'organismo di quantità sufficienti al bisogno, esso invece è utilissimo nelle anemie da ripetute anche se lievi perdite emorragiche.

Le anemie ipocromiche possono essere dovute a:

1) *perdite di sangue* specialmente per ricorrenti croniche emorragie: *in via meccanica* (emorragie del tratto digerente, dell'apparato genitale, nelle diatesi emorragiche ecc.);

per aumentata distruzione (anemie emolitiche, tossiche od infettive;

2) *diminuita emopoiesi*: sia *per esaurimento degli organi emopoietici* (come avviene nella cachessia, nelle infezioni croniche, nelle intossicazioni croniche — piombo, solfuro di carbonio, mercurio, iperazotemia — negli avvelenamenti ed in varie infezioni acute specie tifo, reumatismo articolare acuto, ecc.;

che per carenza di sostanze necessarie alla normale emopoiesi, come avviene in particolari disturbi della nutrizione o quando la carenza alimentare è totale, inanizione, oppure per carenza di ferro dovuta ad alterazioni nell'assorbimento e nella utilizzazione del ferro alimentare, (anemia ipocromica essenziale), o ad insufficiente apporto per un'alimentazione difettosa, unilaterale. Qui possono stare anche le anemie ipocromiche dopo interventi operatori sul tratto digerente e specialmente dopo resezione gastrica.

Sono da ricordare anche le anemie da carenza vitaminica, come le anemie dello scorbuto per carenza di Vitamina C.

Perciò le anemie ipocromiche a seconda che l'eziologia è nota o meno si dividono in a. ipocromiche secondarie o sintomatiche e a. ipocromiche primarie o essenziali.

I termini primario e secondario attribuiti ad una anemia possono prestarsi a confusione perchè possono avere diverso significato; secondo alcuni, anemia primaria significa per es. un'anemia a tipo macrocitico ipercromico con Val. glob. alto, in opposizione all'anemia secondaria, a Val. glob. basso, ipocromica, a tipo clorotico; secondo altri invece anemia primaria è quella ad eziologia ignota, cioè essenziale, in opposizione all'anemia secondaria o sintomatica di una causa nota.

Noi intendiamo il carattere primario e secondario riferito all'eziologia: cioè primario equivalente ad essenziale e secondario equivalente a sintomatico.

Per la terapia di ogni anemia si comprende l'importanza che ha il poter precisare oltre che la diagnosi di tipo anche ed anzitutto la diagnosi eziologica: allora anche la terapia dell'anemia, dopo che si è curata la causa prima riuscirà relativamente facile.

Un tipo di anemia ipocromica su cui è stata richiamata in questi ultimi tempi l'attenzione è l'*anemia ipocromica essenziale;* anch'io due anni or sono fra i primi da noi, con Sisto, Allodi Penati e Quaglia, Micheli, De

Benedetti e Currado, Zucchi ecc., riportando cinque casi, ricordavo i caratteri clinici e la precisa indicazione della terapia ferrica ad alte dosi in queste forme ed in altre anemie ipocromiche.

In questo tipo di anemia ipocromica l'inizio è lento e così il decorso, potendo rimanere anche per anni, se non trattata allo stesso livello.

Si tratta di un'anemia con i sintomi comuni, fatigabilità, astenia, dispnea da sforzo, pallore della pelle e mucose, qualche volta edemi, disturbi gastro-intestinali, turbe dispeptiche, diarrea e stipsi, ecc., vari disturbi mestruali, spesso oligomenorrea o amenorrea, usualmente mancanza di disturbi linguali e nervosi come parestesie e segni di mielite.

L'anemia è caratterizzata da basso valore globulare, ipocromia con microcitosi (anemia ipocromica microcitica) e da modica leucopenia e linfocitosi relativa, Dominici e Oliva hanno notato spesso un lieve aumento del ricambio emoglobinico. Tale anemia è accompagnata e preceduta da alterazioni gastriche, acloridria frequente anche all'istamina, o per lo meno ipocloridria marcata.

Secondo Sisto vi possono essere anche fenomeni addisoniani con le caratteristiche chiazze ardesiache sulla mucosa orale e sul palato. Vicino all'epoca della menopausa si aggiungono certe volte menorragie che aggravano la situazione e per le quali, se notevoli, è stata proposta (Witts) la menopausa artificiale (rentgen, radium, isterectomia).

L'eziologia di questa forma sfugge ancora, probabilmente si tratta di un'anemia in rapporto ad alterazioni della secrezione gastrica forse in esito a gastrite cronica silente e lentamente sviluppatasi, in seguito alla quale vengono a costituirsi alterazioni nell'assorbimento, nella elaborazione ed utilizzazione del ferro alimentare per cui in ultima analisi come è opinione corrente si tratterebbe di un'anemia da carenza di ferro, da « Asiderosi » come la chiama Reimann, anemia ipocromica quindi, la quale ha un decorso lungo, non è quasi mai mortale di per sè e si può paragonare ad un'altra malattia, l'anemia perniciosa, in quanto pure in rapporto con alterazioni gastriche e gastro intestinali, in cui vi è carenza non di ferro ma di un fattore secreto dallo stomaco e necessario per l'ematopoiesi. Come in questa sommistrando il fegato si viene a dare questo fattore mancante, nell'anemia ipocromica essenziale il ferro è la terapia specifica. All'inizio di questa terapia si può avere un ulteriore abbassamento del valore globulare per un maggiore proporzionale aumento dei gl. rossi rispetto all'Hb, ma poi questa riprende ed il valore globulare aumenta e si normalizza.

Rimando al mio lavoro precedente per lo studio dell'achilia nelle due forme anemiche, ipocromica microcitica, ipercromica macrocitica e per i punti di contatto che possono esserci fra esse sapendosi anche da nostre osservazioni, che non sono rari i casi di passaggio da una forma all'altra specie dall'ipocromica all'ipercromica, come ha notato anche Greppi.

Nel succo gastrico di questa anemia ipocromica essenziale seguendo la tecnica di Castle (digestione della carne di bue in succo gastrico prelevato ogni mattina da una paziente di a. ipocromica essenziale e poi somministrazione del tutto ad un ammalato di a. perniciosa) ho dimostrato a differenza di quanto si ha nell'a. perniciosa, la presenza del principio antianemico nonostante l'achilia resistente all'istamina, confermando con

ciò le ricerche di Castle, secondo le quali, benchè l'achilia dell'a. perniciosa e quella dell'a. ipocromica essenziale siano clinicamente uguali, la distinzione è data appunto dalla presenza nel succo gastrico dell'a. ipocromica essenziale del principio antianemico e dall'assenza in quello dell'a. perniciosa.

Noi abbiamo seguito fino ad oggi i casi precedentemente studiati e ne abbiamo osservato altri tre di tipici, in due dei quali esisteva achilia completa e nel terzo ipochilia marcatissima (avendosi solo dopo iniezione di istamina o di taluni estratti epatici, che sono anch'essi forti eccitanti la secrezione gastrica) la comparsa di traccie di HCl. In tutti abbiamo notato i grandi vantaggi del ferro (ferro ridotto 2-5 gr. al dì) con crisi reticolocitaria, aumento e normalizzazione dell'Hb e dei gl. rossi, con ritorno delle forze, dell'appetito, del ciclo mestruale ecc. La terapia ferrica in tali casi va continuata ad intervalli anche dopo la guarigione per prevenire le ricadute, che avvengono se si sospende definitivamente la terapia, al contrario di quanto non avviene nelle anemie secondarie solo a ripetute perdite di sangue (per es. emorroidarie).

Condotta della terapia ferrica.

La *terapia ferrica* deve essere condotta per os, con composti inorganici e ad alte dosi.

I composti migliori sono il ferro ridotto dall'H., il carbonato ferroso, (sale ferroso insolubile, Pillole del Blaud), il cloruro di ferro (sale ferroso solubile) ed anche il citrato di ferro ammoniacale ed il protossalato di ferro. Sono perciò abbandonati, molti altri preparati antianemici a base di ferro di cui era ed è ricchissimo il commercio. Secondo Elvhejem ed altri, i composti inorganici agiscono meglio di quelli organici, perciò anche il peptonato di ferro, l'ematina, l'emoglobina non sono praticamente più usati perchè non forniscono quantità sufficienti di ferro. Hermann e Frisch, basandosi sulle ricerche farmacologiche di Starkenstein secondo le quali i sali ferrosi costituiscono la forma più appropriata di una ferroterapia attiva, hanno ottenuto nelle anemie ipocromiche coi sali ferrosi, ottimi risultati, confermando che il cloruro ferroso ed il solfato ferroso sono più attivi dei corrispondenti sali ferrici. Col ferrostabil che è una forma stabile di cloruro ferroso anche Wagner ha ottenuto ottimi risultati.

Starkenstein, Weden e Sabbatani, pensano che l'azione di un preparato di ferro dipenda dalla sua capacità di liberare nel tratto digerente ferro sotto forma di ione ferroso, e Fontés e Thivolle hanno dimostrato che soltanto allo stato di ioni il ferro è assorbito dall'intestino.

Noi abbiamo usato, come altri AA., prevalentemente il ferro ridotto, in cartine da 0.30-0.50 o in pillole molli preparate di recente, pillole che è bene rompere prima di inghiottirle. I francesi consigliano anche il potossalato di ferro, da 20 a 80 ctg. al dì (Hayem, P. Chevallier). Più che somministrare una dose fissa unica in tutti i soggetti noi abbiamo preferito arrivare gradatamente, aumentando di 0,30-0,50 gr. al giorno, fino a sopportabilità, fino cioè alla dose massima che non dà alcun disturbo, come dolori addominali e diarrea. Spesso dopo i primi giorni con qualche dolore addo-

minale e diarrea, il paziente si può abituare ed i disturbi scompaiono, per cui Heath consiglia di continuare ugualmente col ferro anche se dà disturbi. Si consiglia da taluno per ridurre l'azione irritante aggiungere altrettanto bicarbonato di sodio al ferro. Noi non abbiamo mai persistito su dosi che dessero dolori addominali, ci siamo fermati alle maggiori dosi bene sopportate per ogni soggetto e perciò non abbiamo mai avuto nausee, vomiti, malessere generale, stipsi ostinata e mai fenomeni di intossicazione da ferro, come encefalopatie ecc., fenomeni questi che secondo alcuni AA., possono anche aversi usando per via parenterale dosi di ferro che riescano veramente attive.

Con ferro ridotto generalmente si arriva ai 2-5 grammi al dì; spesso anche 1,5-2 grammi di ferro ridotto sono sufficienti per dare una ottimale reazione. In qualche paziente a stomaco delicato si arriva talvolta appena ad un grammo. Se vi è acloridria od ipocloridria si può associare l'acido cloridrico (limonea cloridrica).

Se si usa come molti autori inglesi, il citrato di ferro ammoniacale, per avere una dose attiva è d'uopo arrivare ai 4-6 grammi al dì, colle pillole del Blaud (carbonato ferroso) usualmente bastano 3-4 grammi al giorno.

Le dosi ora indicate sono sopportate dalla maggior parte dei pazienti, naturalmente la dose ottimale oscilla da caso a caso.

Villa basandosi sull'importanza che il gruppo pirrolico accanto al ferro ha nella attività rigenerativa dei pigmenti animali e vegetali, ha provato un composto sintetico di ferro e pirrolo ed ha visto che la sua attività si esplica sostanzialmente aumentando il tenore in emoglobina; ciò è stato confermato anche da ricerche di Barbaro-Forleo. Questo composto iniettato endomuscolare o endovena si è mostrato efficace esclusivamente nelle anemie ipocromiche.

I preparati per os sopra elencati si usano dopo i pasti: sia perchè così viene ridotta l'azione irritante che il ferro può avere sul tratto digerente, ma anche perchè avendosi dopo il pasto il massimo della secrezione cloridrica, il ferro più facilmente verrebbe assorbito. Sembra infatti (Mettier e Minot) che più rapida azione il ferro eserciti nei soggetti che hanno HCl presente nello stomaco, che non in quelli che sono acloridrici, tuttavia il risultato finale è in ambedue i casi ugualmente buono (Bethell e collab.).

È noto che la maggior quantità del ferro introdotto per os è eliminato attraverso le feci, non si sa se direttamente o se, dopo essere stato assorbito, venga eliminato attraverso l'intestino.

Somministrando per os le piccole quantità che si usavano una volta, non si ottiene per es. in caso di anemia ipocromica essenziale, vantaggio alcuno, invece se somministriamo alcuni grammi (3-4 gr. per es. di ferro ridotto) l'aumento dell'Hb e del numero dei globuli rossi avviene; ciò starebbe a denotare che. sebbene la maggior parte del ferro sia eliminata con le feci, solo con le alte dosi e per os viene assorbita ed utilizzata la quantità necessaria e sufficiente per avere i risultati ottimali (Meulengracht, Goodall, Schulten, Heath, Witts, Bethell e collab. ecc.). Perchè poi non si possano ottenere correntemente uguali buoni risultati anche con la somministrazione parenterale del ferro non è ben chiaro. I farmacologi (Starkenstein, Sabbatani, Bonanni, Heubner, Messini ecc.) a lungo si sono occupati della questione del ferro. Con la via parenterale tutta o la maggior quantità di ferro

introdotta anche secondo le osservazioni di Heath, Strauss e Castle verrebbe utilizzata per l'emoglobinogenesi; è stata pure usata l'iniezione intraperitoneale di ferro colloidale (Grulee e Sanford) ma praticamente i vantaggi migliori si ottengono con l'uso orale. Per via parenterale per somministrare una dose attiva ci si dovrebbe forse avvicinare troppo alla dose minima tossica, senza contare che per via parenterale il ferro riesce molto doloroso nel punto dell'iniezione ed anche il costo sarebbe molto superiore alle semplici preparazioni orali.

Per la condotta della terapia ci si deve basare specialmente su frequenti esami di sangue; essi indicano se la risposta alla terapia è buona. Si può considerare sufficiente un dose di ferro quando essendo l'Hb sotto a 70 % l'aumento di essa avviene in proporzione un po' più dell'1 % al giorno (Heath). Per regolare la condotta ulteriore della cura (terapia di mantenimento) ci si può orientare sulla stabilizzazione dell'Hb sugli 80 %.

Non si può dare uno schema di condotta terapeutica generale, ci si deve regolare caso per caso sia per la terapia iniziale quanto per la durata e la ripresa del trattamento e per l'intensità del trattamento stesso. Una dose può essere efficace in alcuni pazienti mentre in altri per ottenere l'azione migliore, deve essere aumentata. La causa di queste differenze da caso a caso non è ben nota; può darsi si tratti di differenze nella capacità dell'assorbimento ed utilizzazione del ferro nel tratto digerente (differenza di pH nello stomaco e nel duodeno?). Ogni singolo caso richiede quindi una condotta a sè in rapporto anche ad altri fattori (contemporanei disturbi intestinali, acloridria: eventuali perdite emorragiche, genere di vita, alimentazione). Anche la dieta è molto importante, essa deve contenere abbondanti *proteine* animali, vegetali verdi e frutta. Si viene così a somministrare *ferro*, *sali minerali* e *vitamine*, esse pure importanti, ed aminoacidi ed anche quelle piccole quantità di rame che sono necessarie per la normale emopoiesi (Waddell ecc.).

Nelle anemie ipocromiche essenziali si può fare dopo la normalizzazione ematologica ogni anno 2-3 periodi di un paio di mesi di terapia ferrica a dosi sebbene non molto elevate tuttavia non piccole (per es. un grammo, un grammo e mezzo di ferro ridotto al dì), oltre che per tenere normale il livello emoglobinico anche per costituire delle riserve di ferro nell'organismo, disponibili per eventuali ulteriori occorrenze. Nell'anemia ipocromica essenziale, Heath pensa che sia indicato più che una periodica somministrazione, una regolare terapia ferrica.

Poichè anche nelle anemie ipocromiche se esistono complicazioni specie infettive, foci infettivi ecc., viene ridotta od anche annullata l'utilizzazione del ferro, ugualmente a quanto avviene nell'a. perniciosa per il fegato, nei casi che non rispondono alla terapia, anche portata a dosi elevate, si deve cercare la presenza di tali complicazioni ed agire direttamente su esse.

Nelle anemie dovute a ricorrenti, ripetute perdite emorragiche dopo la normalizzazione ematologica e dopo naturalmente l'azione terapeutica sulla causa dell'emorragia (emorroidi, metrorragie, ulceri gastroduodenali ecc.), può non essere più necessario continuare la terapia ferrica.

Secondo alcuni AA. l'aggiunta al ferro di piccole quantità di rame aumenterebbe l'azione del ferro stesso; il rame agendo forse da catalizzatore

farebbe si che maggiori quantità di ferro venga utilizzato e maggiori vantaggi si ottengano. Questa terapia combinata ferro-rame ha preso lo spunto da esperimenti fatti sull'anemia alimentare nei ratti (Hart e collab.) e nell'anemia alimentare nei bambini (Josephs, Milton Smith Lewis). In questi casi si è notato un vantaggio dall'associazione ferro-rame, più che dall'uso del ferro purificato solo. Nei comuni sali di ferro che noi usiamo vi sono, come impurità, traccie di rame e di altri metalli: da alcuni è stata a queste traccie attribuita l'azione benefica dei sali stessi; si vide però che usando questi sali di ferro purificati da ogni traccia di altro metallo (Heath) si può ottenere ugualmente un ottimo effetto nell'anemia ipocromica essenziale. Questi AA. perciò, e Bethell, Goldhamer, Isaacs e Sturgis e molti altri non attribuiscono importanza e vantaggio all'uso del rame associato al ferro.

Noi l'abbiamo usato sotto forma di solfato di rame (soluzione all'1 %; un cucchiaino 3 volte al dì) senza poter notare spiccati vantaggi rispetto alla sola terapia ferrica, per cui il rame non è stato ulteriormente usato. Pochi dei nostri casi hanno fatto contemporaneamente terapia arsenicale e epatica; la maggior parte ha preso il ferro senza aggiunta di acido cloridrico. I nostri ammalati furono tenuti a dieta comune con discreta abbondanza di carne, di verdure e di frutta, secondo la maggioranza degli AA. ed anche secondo la nostra esperienza il fegato specie per via parenterale non ha azione evidente nelle anemie ipocromiche (mancanza di crisi reticolocitaria); infatti non è il principio antianemico che manca in questi pazienti, tuttavia il fegato può giovare in via indiretta perchè può stimolare l'appetito in quanto eccita la secrezione gastrica: infatti secondo ricerche di Testolin e nostre, molti estratti di fegato del commercio ed anche il fegato per os hanno una netta azione stimolante sulla secrezione gastrica talvolta così intensa da eguagliare e superare anche quella della stessa istamina senza tuttavia produrre i disturbi di questa. Inoltre il fegato per os può giovare anche perchè ricco di vitamina A e B, di principi nutritivi e di ferro, e per questo e non per il suo contenuto in principio antipernicioso può essere dato in ogni tipo di anemia. Secondo Murphy ed altri infatti nelle anemie ipocromiche i risultati migliori si avrebbero associando alle alte dosi di ferro il fegato, pur tuttavia il campo specifico del fegato rimane sempre l'anemia perniciosa.

Anche l'arsenico potrà essere dato come coadiuvante in quanto tonifica l'organismo con la sua azione eutrofica. Nelle anemie ipocromiche in soggetti ipotiroidei assieme al ferro è essenziale somministrare la tiroidina, da questa associazione si traggono i risultati migliori.

*
* *

In questi ultimi 4 anni di Clinica, 1931-1935, noi abbiamo trattato complessivamente 30 anemie ipocromiche fra essenziali e secondarie e cioè: 8 anemie ipocromiche essenziali e 21 anemie ipocromiche secondarie di varia origine. Fra queste vi sono anemie da perdite emorragiche: *dall'apparato genitale*, specialmente metrorragie della pubertà, del climaterio (trattamento ferrico dopo cessata l'emorragia), *dall'apparato digerente*: ulceri gastroduodenali sanguinanti, ulceri peptiche postgastroenterostomia (trattamento

ferrico sia prima che dopo l'intervento chirurgico, Billroth I-II), neoplasie del tratto digerente e specialmente casi di anemia dovuti a croniche perdite emorroidarie: anche in questi casi trattamento ferrico sia prima che dopo intervento chirurgico. Vi sono poi anemie da parassitosi intestinali, per es. anchilostoma ecc.: anche qui dopo aver agito a fondo sul parassita.

Specialmente nei casi di pazienti sofferenti di affezioni gastro-intestinali è da ricordare che al fattore perdita emorragica si aggiunge anche quello della dieta particolare, spesso prevalentemente lattea e quindi povera di ferro, non raramente fatta anche per lungo tempo. Ci si avvicina così a quanto accade nel campo sperimentale quando si rendono anemici dei giovani animali tenendoli a dieta esclusivamente lattea. In tali animali, essendo il latte molto povero di ferro, dopo che è consumata la provvista di ferro che il fegato ha fin dalla nascita, compare una forte anemia, la quale come è stato dimostrato prima dal nostro Coppola fin dal 1890, si ripara aggiungendo alla dieta sopraddetta, dei sali inorganici di ferro.

Fra i nostri casi vi sono poi altre anemie come le *anemie ipocromiche* della gravidanza, spesso associate con alterazioni, anche temporanee, della secrezione gastrica sulle quali possono avere importanza, assieme alla maggiore richiesta di ferro durante la gravidanza, anche alterazioni nell'assorbimento e nell'utilizzazione del ferro alimentare.

Vi sono poi anemie secondarie a diatesi emorragica ed anemie postinfettive fra cui sono molto importanti quelle dopo reumatismo articolare acuto, affezione che è fra le più altamente anemizzanti specie dopo un decorso prolungato.

Non abbiamo considerato le anemie acute da emorragia che si riparano spontaneamente, le anemie dei nefritici, delle iperazotemie su cui poco si può influire e le anemie degli epiteliomi in istadio avanzato, le anemie della lues, influenzabili dalla terapia specifica e quelle della tubercolosi che hanno il decorso della malattia.

Il ferro riesce utile anche in qualche particolare caso di anemia perniciosa; noi ne abbiamo visto tre casi, di cui uno è già stato ricordato in altra mia nota precedente, nei quali l'optimum si è ottenuto aggiungendo alla terapia epatica il ferro. Perciò la terapia ferrica può talvolta essere indicata non solo nei casi di a. perniciosa che presentino delle emorragie ricorrenti e nei quali il valore globulare tenda ad abbassarsi, ma anche in quei casi che non reagiscono bene al fegato solo od allo stomaco e nei quali come causa di mancata reazione non ci siano complicazioni o focolai infettivi.

Noi abbiamo anche aggiunto con vantaggio ferro alla terapia epatica in una nostra paziente che affetta da a. di Biermer, è rimasta incinta (durante la gravidanza maggiore richiesta di ferro da parte del feto) ed ha potuto avere a termine un figlio sano e vivente, come abbiamo altrove riportato.

Raccogliamo per brevità in una tabella i 30 casi da noi trattati riportando i dati ematologici prima e dopo la cura e la terapia fatta e la durata di essa.

Desidero però ricordare brevemente qualcuno di questi casi di anemia ipocromica trattati perchè l'azione del ferro è così evidente e netta da

meravigliarsi come nonostante che molti AA. insistano sul concetto della terapia ferrica per os ad alte dosi, in questi tipi di anemie tale trattamento non sia ancora di uso corrente.

Caso I. — *Anemia ipocromica essenziale.* Donna di 44 anni. È sempre stata di colorito piuttosto pallido; mestruazioni normali. Vitto normale. Da quattro anni senza causa apprezzabile, è diventata più pallida del solito, astenizzata si è fatta meno efficente, appetito abbastanza conservato.

Non febbre, non perdite emorragiche, non disturbi linguali o nervosi; ha fatto varie cure ricostituenti, cure epatiche, arsenicali, soggiorno in montagna, senza vantaggi apprezzabili.

Esame del succo gastrico: acloridria completa anche all'istamina. Esame delle feci: non uova di parassiti, non sangue

Esame del sangue: Hb. 37 %; G. r. 2.800.000; Val. glob. 0,66; G. bianchi 2,500; lieve linfocitosi, nello striscio anisocitosi e poichilocitosi modica. Notevole il pallore dei globuli rossi, non normoblasti, reticolociti rarissimi. Piastrine normali.

Si inizia terapia ferrica (ferro ridotto fino a 3 grammi al dì con HCl, poi si dà carbonato ferroso fino a 4 grammi al dì). Reticolociti al 9° giorno: 10 %.

Dopo un mese di cura: Hb. 70 %; G. r. 4.500.000; V. g. 0,77; Gl. bianchi 6000. Dopo due mesi: Hb. 85 %; G. rossi 4.800.000; V. g. 0,87; G. bianchi 6.500. Condizioni generali ottime, aspetto normalizzato.

Dopo 3 mesi: Hb. 97 %; G. r. 5.300.000, V. gl. 0,91; G. bianchi 6800.

Caso II. — *Anemia da metrorragia della pubertà.* Ragazza di 16 anni; da due anni, cioè dall'inizio dei periodi mensili vanno ripetendosi delle abbondanti metrorragie. Dopo le prime, che duravano anche 20 giorni, un mese, la paziente si riprendeva spontaneamente dall'anemia successiva, ma poi la ripresa avveniva sempre più stentata ed in questi ultimi tempi la paziente rimase anche negli intervalli fra una metrorragia e l'altra, che si ripeteva ogni 2-3 mesi, più o meno anemizzata. Ora da 2 mesi ha una metrorragia continua, per cui è ridotta in gravi condizioni di anemia, con febbre, cefalea, vomiti. Sono riuscite inutili le comuni terapie, coagulanti, arsenicali, epatiche, preparati di midollo osseo e preparati di ferro per iniezioni. Viene inviata in Clinica il 5 novembre 1931.

È una paziente in condizioni di anemia marcatissima: Hb. 9; G. r. 1.300.000; Val. glob. 0,34; Gl. bianchi 4600. Lieve linfocitosi nella formula. Si nota nello striscio una spiccatissima anisocitosi con un pallore notevole dei singoli globuli rossi; rarissimi normoblasti e reticolociti (0,1 %). Piastrine 350.000. Emocultura, sierodiagnosi, urine, segni emogenici, negativi. Indice emolitico 2. Resistenza globulare normale. All'esame ginecologico: utero piccolo, normale, mobile. Viene proposta la sterilizzazione temporanea. Esame succo gastrico (fatto a miglioramento avanzato) al 30' m' dall'istamina si ha il massimo: HCl 2,95; AT. 3,20 ‰.

Dopo 4 giorni dall'entrata lentamente le perdite emorragiche cessano. Dato lo stato molto grave, si sono fatte anche 4 piccole trasfusioni 150-200 cc. ognuna); ogni volta la paziente ha forte reazione febbrile con vomito; con queste la paziente migliora ma poco. Si riesce a portarla ad Hb 20, G. R. 1.800.000, val. glob. 0,56. glob. bianchi 4000. La terapia epatica parenterale e per os, la terapia arsenicale, i preparati di midollo osseo di nuovo somministrati a nulla giovano, la paziente rimane pressochè stazionaria, senza alcun accenno ad aumento reticolocitario. Allora si inizia la terapia con ferro ridotto fino a 3 grammi al dì, senza contemporanea altra terapia. Si nota al 10° giorno una crisi reticolocitaria del 15 %, le condizioni generali della paziente riprendono molto bene e dopo 25 giorni da Hb 28, G. R. 2.400.000, vol. glob. 0,58, si arriva ad Hb 70, Glob. R. 4.500.000, vol. gl. 0,77. Arrivata a queste ottime condizioni ematiche, ritorna la metrorragia ed in poco tempo perde tutto quello che ha guadagnato, e ritorna quasi alle condizioni di partenza (*vedi tabella*). Allora va in clinica ostetrica dove viene fatta una irradiazione Roentgen (castrazione temporanea, 1/3 dose eritema su due campi, una anteriore e una posteriore). Dopo alcuni giorni cessa la metrorragia ed allora noi riprendiamo la terapia ferrica. Anche questa volta solo col ferro si ha una ottima risposta ed in 21 giorni da Hb 30, G. r. 2.600.000, passa ad Hb 62, G. r. 4.700.000 (reticolociti 10 %). Ma

una nuova metrorragia la fa ritornare fortemente anemica ed allora in Clinica Ostetrica dopo una trasfusione (300 cc.) e dopo un raschiamento uterino che diede minimi frustoli di mucosa si fa una applicazione intrauterina di radium (30 mmgr.) per 72 ore. Dopo questa, la metrorragia cessa persistentemente, e noi riprendiamo per la terza volta la sola terapia ferrica, dopo aver notato che la paziente non aveva alcuna tendenza spontanea alla ripresa. Come le due volte precedenti si ottiene una ottima risposta e la paziente da Hb 32 e G. R. 2.500.000 (14 marzo 1932) esce il 16 maggio 1932 con Hb 70 e G. R. 5.400.000.

Nel dicembre 1932 aveva Hb 85 e G. r. 5.400.000

TABELLA.

Anemia secondaria a ripetute metrorragie della pubertà (Caso II).

	Hb.	G. R.	V. Gl.	Gl. B.	
5-XI-1931	9	1.300 000	0.34	4.600	Quattro trasfusioni - fegato parenterale e per os, arsenico, Ipodermoclisi, calcio ergotina, luteal; - preparati di midollo osseo - Metrorragia cessata.
25 XI-1931	16	2 000.000	0.40	8.500	
5 XII-1931	20	1.800.000	0.56	4 000	
11-XII-1931	28	2.000.000	0.58	4.800	Ret. 0,5 %
Ferro ridotto fino a 3 gr. al dì.					
21-XII-1931	38	3.300.000	0.57	5.000	Retic. 12 %
5-I-1932	70	4.500.000	0.77	5.500	
Metrorragia (in Clin. Ostetrica: applicazioni roentgen ovaie castrazione temporanea).					
24-I-1932	30	2.600.000	0.57	4.500	
Ferro ridotto.					
31-I 1932	35	2.800.000	0.62	—	Retc. 10 %
15 II-1932	62	4.700.000	0.65	—	
Metrorragia: in Clin. Ostetr. radium intrauterino, trasfusione, Metrorragia cessata.					
14-III 1932	32	2.500.000	0.64	4.000	
Ferro ridotto.					
26-III-1932	50	4.000.000	0.62	5.000	Retic. 7 %
3-IV 1932	60	4.300.000	0.70	6.200	
9 IV 1932	60	4.500.000	0.66	6.000	
20-IV-1932	67	5.000.000	0.67	4.000	
27-IV-1932	67	5.200.000	0.65	4.000	
16 V-1932	70	5.400.000	0.64	6.300	- Modica anisocitosi.
20-XII-1932	85	5.400.000	0.78	7.200	

Commento. — Questo è un caso che ha un notevole valore dimostrativo quasi a tipo di esperienza. I vantaggi, cessata l'emorragia, sono sempre stati ottenuti col solo ferro dopo che la paziente non aveva alcuna tendenza alla ripresa spontanea e dopo che sono stati usati senza successo il fegato, l'arsenico, il midollo osseo, i sieri emopoietici ed anche il ferro per iniezioni. Per ben tre volte successive si è ottenuta la migliore reazione col solo ferro ridotto (vedi tabella) fino a tre grammi al dì, senza neppure arrivare alle alte dosi di 10-12 grammi da qualche AA. usate.

Caso III. — *Anemia ipocromica secondaria a croniche perdite emorroidarie.* Uomo di 42 anni, ferroviere. Nessun precedente morboso importante. Nel 1930 sono comparse emorroidi che ogni tanto sanguinano anche abbondantemente. Nei primi tempi il paziente non risentiva particolarmente da queste ricorrenti perdite di sangue ma ora da un anno circa si è fatto persistentemente astenico e pallido.

Entra in Clinica nel gennaio 1933 perchè è ricomparsa la perdita emorroidaria.

Obbiettivamente emorroidi interne ed esterne sanguinanti. Esame del sangue: Hb 19, G. R. 1.500.000, val. glob. 0,63, Gl. bianchi 5400. Nulla nella formula, anisocitosi e poichilocitosi marcatissime. Ipocromia. Reticolociti rarissimi. Resistenza globulare 32-48. Van den Bergh diretta negativa, indiretta indosabile.

In alcuni giorni con emostatici locali e generali la perdita cessa.

Si inizia allora prima dell'operazione, terapia ferrica con carbonato ferroso fino a 4 grammi al dì. Dopo 12 giorni si ha: Hb 40, G. R 3.600.000, Val. glob. 0,66. Intanto viene operato, una settimana dopo l'operazione i valori ematologici sono: Hb 35, G. R. 3.000.000, V. g. 0,53, G. bianchi 8600 con reticolociti 0,1 %. Si riprende il carbonato ferroso che è sopportato bene fino a 5 grammi al dì.

Dopo sette giorni: Hb 45, G. R. 3.750.000, V. gl. 0,60 e dopo un mese: Hb 92, G. R 5.200.000, V. gl. 0,88, G. bianchi 8000.

Commento. — Col solo ferro, senza alcuna altra terapia si è potuto, dopo l'operazione, normalizzare le condizioni ematologiche di questo paziente nel quale una condizione anemica si era istituita da molto tempo in seguito a ripetute perdite emorroidarie. Anche prima dell'intervento chirurgico col ferro si era ottenuto in pochi giorni un notevole miglioramento sì da permettere l'intervento stesso.

Caso IV. — *Anemia ipocromica in soggetto operato di resezione gastrica per ulcera pilorica.* Uomo di 42 a. È stato bene fino al 1930, tempo in cui ebbe improvvisamente una melena. Curato medicalmente con dieta ristretta, prevalentemente lattea, a lungo stette relativamente bene fino al 1932, quando nuovamente comparvero melene ripetute che lo ridussero molto anemico (Hb. 15, G. rossi 3.500.000, Vol. gl. 0,42). Fu sopposto ad un primo intervento nell'aprile 1932 (resezione pilorica dell'ulcera) e successivamente ad un secondo intervento, resezione gastrica (luglio 1932).

In quest'epoca aveva: Hb. 18, Gl. rossi 4.000.000, Val. gl. 0,20.

Fu trattato con fegato per os e per iniezioni, arsenico, estratti di fegato embrionario, siero di cavallo, senza risultati evidenti.

Nel marzo 1933 arriva alla nostra osservazione.

Uomo in condizioni generali scadenti, colorito pallido terreo. Hb. 44, G. rossi 5.400.000, Val. gl. 0,44, G. bianchi 10.000. Non fu fatto l'esame del succo gastrico. Ipocromia spiccata, anisocitosi e poichilocitosi mediocre.

Si inizia (1° aprile 1933) ferro ridotto fino a gr. 3,60 al giorno, dose massima bene sopportata.

Dopo un mese (1° maggio) si ha: Hb. 70, G. rossi 5.500.000, Val. gl. 0,63. Condizioni generali molto migliorate.

1° giugno: Hb. 90, G. rossi 6.000.000, val. gl. 0,75.

4 agosto 1933: Hb. 108, G. rossi 6.000.000, val. gl. 0,90.

Condizioni generali ottime, appetito buono, alimentazione normale.

Rivisto dopo un anno si mantiene sempre in ottime condizioni.

Commento. — Si tratta di un paziente affetto da anemia secondaria a melene ripetute per ulcera gastrica, il quale dopo essere stato sottoposto a resezione gastrica è sempre rimasto anemico (anemia spiccatamente ipocromica), benchè avesse fatto varie terapie (ferro orale escluso) e benchè non *avesse più avuto melena od altre perdite emorragiche.* La carenza di ferro quindi istituitasi prima degli interventi, specialmente in seguito alle ripetute melene e continuata dopo l'intervento, in rapporto forse anche con la resezione gastrica, non è più stata riparata. Solo con la terapia ferrica orale ad alte dosi si è potuto normalizzare le condizioni ematologiche da lungo tempo in difetto.

Caso V. — *Anemia ipocromica in soggetto operato di emicolectomia.* — Donna di 47 anni. Quattro anni fa, 1931, inizia astenia, pallore, dimagramento e dolori alla regione periombellicale, dolori anche a tipo di colica. Diagnosi clinica e radiologica: neoplasia del colon trasverso, Weber positivo intensamente nelle feci. Operazione: emicolectomia (1932).

Dopo l'intervento la paziente benchè un po' migliorata nelle condizioni generali rimase per 6 mesi molto pallida ed astenica nonostante varie terapie.

Nel settembre 1932 si riscontra: Hb. 20, G. rossi 1.800.000, Val. gl. 0,55, G. bianchi 4500. Formula normale. Reticolociti 1 %; normoblasti assenti. Stato edematoso generalizzato, astenia marcata, dispnea. Weber nelle feci ancora positivo. Benchè possa esserci il dubbio di una ripresa neoplastica, si inizia terapia ferrica: ferro ridotto fino a 2 grammi al giorno, cui si associa pure terapia epatica parenterale ed arsenico e vitamine; terapie queste già fatte in precedenza. Si nota allora una marcata ripresa generale con scomparsa degli edemi, ritorno delle forze e dell'appetito in modo meraviglioso.

Dopo due mesi di tale terapia si ha: Hb. 82, G. rossi 4.500.000, Val. gl. 0,91, G. bianchi 6000; Weber ancora leggermente positivo nelle feci.

Dopo *due anni*, novembre 1934, la paziente sta sempre bene, fa ad intervalli la terapia sopraindicata ed anche attualmente (aprile 1935) gode buona salute.

Commento. — L'interesse particolare in questo caso, nel quale vi era indicazione per la terapia ferrica date le emorragie occulte dal tratto digerente, sta nel notevole beneficio che si è ottenuto, dopo un intervento chirurgico per cancro del colon, con tale terapia in associazione col fegato, arsenico e vitamine, in un soggetto che non aveva alcuna tendenza alla ripresa spontanea.

È anche interessante notare che quando due anni e mezzo fa, si iniziò la terapia ferrica, vi era Weber positivo nelle feci ed edemi e stato grave, da far pensare ad una ripresa neoplastica. Risollevata in tal modo nelle condizioni generali ed ematologiche e mantenutavi con periodica cura marziale, la paziente gode tuttora di ottima salute.

Uguale ottimo vantaggio noi l'abbiamo avuto anche in un altro paziente operato di resezione gastrica per cancro e nel quale vi era una notevole anemia di tipo ipocromico (caso N. 20).

Risultati simili sono stati ottenuti anche da altri autori (Hartfall), perciò anche nelle anemie ipocromiche in soggetti resecati sia per neoplasie che per ulceri gastriche come nel caso IV soprarricordato o sottoposti ad altri interventi, la terapia ferrica, come è sostenuto da vari AA., può avere una indicazione costante.

Caso VI. — *Anemia postinfettiva (dopo reumatismo articolare acuto).* Donna di 23 a. Primo attacco di reumatismo articolare acuto a 9 a. Secondo attacco un anno fa, durato 40 giorni.

ANEMIA DOPO REUMATISMO ARTICOLARE ACUTO RECIDIVANTE. — CASO VI.

1-XII-1931	24-I-1932	5-II		3-III	6-III	10-III	13-III	17-III	22-III	26-III	3-IV
Hb. 85	45	45	Si sfebbra il 14-2-932. Il 25-2-32 condizioni ematologiche stazionarie. Inizia ferro ridotto fino a gr. 4,50 al giorno.	70	70	78	80	85	93	95	105
G. R. . 4 400.000	2.600.000	2.500.000		3.500.000	3.700.000	4.000.000	4.200.000	4.500.000	4.800.000	5.100.000	5.300.000
V. gl. . . 0.96	0 86	0.90		1	0.94	0.99	0.97	0.94	0.96	0.93	0.99
G. B. . . 16.000	8.400	8.600		6.600	6.000	6.000	6.000	6.000	5.000	7.000	6.000
Reticolociti % 0.1	0.5	0.1		**8**	**5**	**3**	**1**	0.5	0 5	—	—
Neutrofili . . 78	66	64		56	58	55	55	60	50	62	60
Basofili. . . 0	—	—		1	1	1	1	1	—	—	1
Eosinofili . . 1	—	1		3	8	9	5	6	6	3	3
Linfociti . . 14	28	28		36	32	34	38	29	40	32	34
Monociti . . 7	6	7		2	1	1	1	4	6	3	2
Mielociti . . .	—	—		2	—	—	—	—	—	—	—
		anisocitosi poichilocit.							normocitosi e normocromia		

Entra in Clinica 1° dicembre 1931 perchè da 4 giorni è iniziato un 3° attacco acuto. Il decorso di questa forma che all'inizio era stato bene influenzato dal salicilato ad alte dosi fu poi tumultuoso oltre che dal lato articolare anche per la comparsa di una pancardite, con prevalenza di pericardite e di una pleurite mediastinica. La temperatura si mantenne perciò per quasi due mesi.

Riportiamo solo i dati ematologici.

La paziente che all'entrata aveva: Hb. 85, G. rossi 4.400.000, Val gl. 0,96, Gl. bianchi 16.000 ed 1 eosinofilo nella formula, andò gradatamente anemizzandosi nel decorso della malattia si che dopo due mesi, alla fine della febbre aveva Hb. 45, Gl. rossi 2.500.000, Val. gl. 0,86, Gl. bianchi 8000, formula normale, con eosinofili assenti.

Dopo 10 giorni la paziente non mostrava che scarsisimi segni di ripresa.

Si iniziò allora ferro ridotto, salendo rapidamente fino a gr. 4,50 al dì.

Si assistette così ad una rapidissima ripresa (*vedi tabella*) delle condizioni generali ed ematologiche, molto più rapida di quanto non si nota usualmente nelle anemie post R.A.A. lasciate senza terapia ferrica, oppure trattate in altro modo. Si notò pure crisi reticolocitaria 8 % in settima giornata e una *poussée di eosinofili*, massimo 9 % durante tutto il periodo di aumento dei gl. rossi sino alla loro normalizzazione, dopo di che scesero ad 1-2 %.

Commento. — È evidente il netto vantaggio ottenuto anche in questa anemia post-infettiva, dopo reumatismo articolare acuto, col ferro orale ad alte dosi, uguali risultati sono stati ottenuti negli altri casi di anemie post-infettive (25, 26, 27, 30).

Conclusioni.

Dalle osservazioni sopra ricordate risulta che mentre il fegato ha la sua principale indicazione nelle anemie ipercromiche, il ferro l'ha nelle anemie ipocromiche, cioè nelle anemie a basso valore globulare, per basso contenuto di emoglobina di cui il principale costituente è appunto il ferro.

Dopo aver ricordato la divisione delle anemie a seconda del loro valore globulare: anemie ipocromiche, normocromiche ed ipercromiche, ed a seconda del volume dei globuli rossi: microcitiche, normocitiche e macrocitiche, si considerano le anemie ipocromiche.

Queste possono essere dovute:

1) a *perdite di sangue*, in via meccanica o per aumentata distruzione;

2) a *diminuita emopoiesi*, per esaurimento degli organi emopoietici o per mancanza di sostanze necessarie alla emopoiesi normale.

I principali gruppi di anemie ipocromiche, in cui il ferro ad alte dosi è indicato, sono:

1) l'anemia ipocromica essenziale, della quale vengono ricordati i caratteri principali. Questa forma, su cui si è di recente richiamata anche per parte nostra l'attenzione, specie nei rapporti con alterazioni della secrezione gastrica, trae giovamento solo dal ferro;

2) le anemie post-emorragiche di varia origine specialmente quando le perdite emorragiche sono ripetute e durano da tempo (emorragie dell'apparato digerente, dell'apparato genitale, urinario, ecc.);

3) anemie postinfettive e anemie per difettosa ed unilaterale alimentazione associate o meno con disturbi dell'apparato digerente, anemie della prima infanzia, anemie ipocromiche della gravidanza, anemie ipocromiche dopo operazioni sul tratto digerente, dopo resezioni gastriche, intestinali ecc.

TABELLA RIASSUNTIVA DEI CASI DI ANEMIA IPOCROMICA TRATTATI CON FERRO (1931-1935)

Numero	Sesso	Età	Diagnosi	Trattamento	Durata del trattamento	Hb %	Globuli rossi	Val. glob.	Gl. bianchi
1 (*)	d.	33	anemia ipocrom. essenziale	carbonato ferroso	1	60	3.700.000	0.81	4.300
					50	78	5.000.000	0.78	7.000
2 (*)	d.	52	anemia ipocrom. essenziale	ferro ridotto	—	42	3.500.000	0.60	4 000
					1	40	3.100.000	0.64	—
					26	75	4.800.000	0.78	5.200
3 (*)	d.	41	anemia ipocrom. essenziale	carbonato ferroso	1	60	3.500.000	0.85	4.200
					17	72	4.000.000	0.90	4.000
					27	80	4.800.000	0.83	5.000
4 (*)	u.	50	anemia ipocrom. essenziale	ferro ridotto	—	58	3.800.000	0.76	12.000
					—	55	4.000.000	0.68	10.000
					—	55	4.000.000	0.68	4.000
5 (*)	d.	57	anemia ipocrom. essenziale	ferro ridotto	1	65	3.200.000	1	5.000
					10	68	3·400.000	1	5.000
					20	70	3.200.000	1	5.000
					35	66	3.100.000	1	5.500
				ferro-fegato stomaco	75	70	3.500.000	1	7.000
					20	80	4.000.000	1	6.500
					40	85	4.200.000	1	—
					50	80	4.200.000	0.9	7.000
6	d.	44	anemia ipocrom. essenziale	ferro ridotto	1	37	2.800 000	0·66	3.500
					30	70	4.500.000	0.77	6.000
					60	85	4.800.000	0.87	6.500
					90	97	5.300.000	0.91	6.800
7	d.	38	anemia ipocrom. essenziale	ferro ridotto	1	42	3.500.000	0.60	6.500
					60	80	4.200.000	0.95	7.000
8	d	23	anemia ipocrom. essenziale (menorragie)	ferro ridotto + tiroidina	1	35	2.270.000	0.79	5.800
					20	82	4 000.000	1	8.200

Segue TABELLA RIASSUNTIVA DEI CASI DI ANEMIA IPOCROMICA TRATTATI CON FERRO (1931-1935)

Numero	Sesso	Età	Diagnosi	Trattamento	Durata del trattamento	Hb %	Globuli rossi	Val. glob.	Gl. bianchi
9	d.	16	anemia secondaria a metrorragie della pubertà	ferro ridotto	1	28	2.400.000	0.58	4.800
				(metrorragie)	24	70	4 500.000	0.77	5.500
				ferro ridotto	1	30	2.600.000	0.57	4.500
				(metrorragie)	21	62	4. 00.000	0.65	—
				ferro ridotto	1	32	2.500.000	0.64	4.000
					60	70	5.400.000	0.64	6.300
					—	85	5.400 000	0.78	7.200
10	d.	16	anemia secondaria a metrorragie della pubertà	carbon. ferroso + rame	—	38	2.500.000	0.74	14.000
					1	45	3.300.000	0.68	—
					6	50	3.600.000	0.67	—
					11	55	4 200.000	0.67	—
					20	64	4.400.000	0.72	—
11	d.	22	anemia secondaria a metrorragie	ferro ridotto	1	23	1.500.000	0.76	6.000
					10	60	2.800.000	1	5.000
					20	85	4.400.000	1	5.000
					30	100	4.400.000	0.88	6.200
12	d.	45	anemia secondaria a menorragie della menopausa	ferro ridotto	1	30	2.000.000	0.75	7.000
					40	95	4.800.000	0.99	7.500
13	d.	38	anemia ipocrom. della gravidanza (6° mese) ipochilia	ferro ridotto	1	28	3.200.000	0.43	6.200
					45	80	4.500.000	0.88	10.000
14	d.	34	anemia ipocrom. della gravidanza (5° mese) ipochilia	ferro ridotto	1	50	4.000.000	0.62	—
					24	80	5.100.000	0.78	9.000
15	u.	42	anemia secondaria a perdite emorroidarie	carbonato ferroso (operazione)	1	19	1.500.000	0.63	5.400
					12	40	3·600.000	0.66	—
					—	35	3.300.000	0.53	8.600
					7	45	3.700.000	0.60	—
					30	92	5.200.000	0.88	8.000
16	u.	34	anemia secondaria a perdite emorroidarie	ferro ridotto	1	33	3.000.000	0.55	6.100
					31	88	5.050.000	0.88	7.500

Segue Tabella riassuntiva dei casi di anemia ipocromica trattati con ferro (1931-1935)

Numero	Sesso	Età	Diagnosi	Trattamento	Durata del trattamento	Hb %	Globuli rossi	Val. glob.	Gl. bianchi
17	u.	42	anemia ipocrom. in operato di resez. gastrica (per ulcus, (precedenti melene)	ferro ridotto	1	44	5.000.000	0.44	10 000
					30	70	5.500.000	0.63	—
					60	90	6.000.000	0 75	—
					94	108	6.000.000	0.90	—
18	u.	48	anemia ipocrom. dopo resez. gastrica per ulcus	ferro ridotto	1	28	3.050.000	0.46	5.400
					52	93	5.200.000	0.89	6.000
19	d.	47	anemia ipocr. in operato di emicolectomia (Weber +	ferro ridotto + fegato + arsenico	1	20	1.800.000	0 55	4.500
					60	82	4.500.000	0.91	6.000
20	u.	55	anemia ipocr. dopo resezione gastrica per neoplasia	ferro ridotto	1	42	3.400.000	0.60	7.000
					43	75	4 800.000	0.78	—
21	d.	15	anemia secondaria a m. di Werlhof	ferro ridotto	1	30	2.100.000	0.71	8.000
					26	65	4.200.000	0.77	7.500
22	u.	31	anemia secondaria a m. di Werlhof	ferro ridotto + fegato	1	45	2.800.000	0.80	6.400
					32	84	5.000.000	0.84	6.800
23	d.	45	anemia secondaria a m. di Werlhof	ferro ridotto	1	52	3.900.000	0.66	6.100
					52	80	5.000.000	0.80	8.000
24	d.	23	anemia dopo reumatismo articolare acuto	ferro ridotto	1	45	2.600.000	0.86	8.000
					8	70	3.500.000	1	6.600
					38	105	5.300.000	0.99	6.000
25	d.	20	anemia dopo reumatismo articolare acuto	ferro ridotto	1	51	3.900.000	0 69	9.000
					15	79	4.900.000	0.80	7.200
26	d.	30	anemia dopo reumatismo articolare acuto	ferro ridotto	1	40	4.000.000	0.50	7.100
					28	70	4.800.000	0.72	7.500
27	d.	24	anemia postinfettiva (paratifo)	ferro ridotto + fegato + rame	1	52	3.800.000	0.68	6.300
					34	94	5.250.000	0.90	7.100
28	u.	49	anemia da anchilostoma	ferro ridotto (dopo timolo)	1	24	2.500.000	0.48	4.000
					35	89	4.900.000	0.90	6.000
29	d.	40	anemia da anchilostoma	ferro ridotto (dopo timolo)	1	31	2.800.000	0.55	8.000
					20	75	4.200.000	0.89	8.300
30	d.	21	anemia postinfettiva (setticemia stafilococcica)	ferro ridotto + fegato + arsenico	1	53	3.000.000	0.88	9.200
					37	105	5.300.000	0.99	8.000

(*) Casi riportati nel mio lavoro « Anemia ipocromica essenziale » *La Clinica Medica Italiana*, n. 7 - 1933.

I casi 6, 9, 15, 17, 19, 24 sono quelli descritti nel testo.

La terapia ferrica deve essere fatta per bocca, con preparati inorganici e per un tempo adeguato.

L'A. ha usato prevalentemente il ferro ridotto arrivando generalmente fino a 2-4 grammi al dì e talvolta anche di più, secondo i casi, secondo la sopportabilità individuale e secondo la risposta ottenuta.

Il carbonato ferroso è stato pure usato (3-5 gr. al dì) con successo; anche il citrato di ferro ammoniacale (da 3 a 6 gr. al dì) è usato da varii AA. con vantaggio.

Vengono precisate le diverse modalità di condotta da osservarsi nei diversi pazienti durante la terapia ferrica per modo che questa possa essere sopportata e fatta a dosi attive in tutti i casi in cui essa è indicata.

L'A. riporta i risultati del trattamento con alte dosi di ferro di 30 casi di anemia ipocromica, osservati in Clinica dal 1931 al 1935, e precisamente 8 anemie ipocromiche essenziali, quattro anemie secondarie a metrorragie della pubertà e della menopausa, due anemie ipocromiche della gravidanza, due anemie secondarie a croniche perdite emorroidarie, tre anemie in operati di resezione gastrica per neoplasia o per ulcus o di resezione del colon, tre anemie secondarie a morbo di Werlhoff, prima e dopo la splenectomia, cinque anemie postinfettive (dopo reumatismo articolare acuto, dopo paratifo, dopo setticemia stafilococcica) e due anemie da parassitosi intestinale (anchilostoma, dopo trattamento con timolo).

Alcuni dei casi riportati vengono brevemente descritti. In tutti si nota l'evidente marcata azione del ferro ad alte dosi e per via orale: tale trattamento, come già è stato sostenuto da vari AA., deve entrare perciò nell'uso corrente.

Alla terapia ferrica è da associare una dieta adeguata ricca di carne, di verdura e di frutta; possono anche essere associate come complemento, benchè non indispensabili, l'arsenico ed il fegato i quali da soli non hanno spiccata azione emopoietica in queste forme di anemia ipocromica.

RIASSUNTO.

Vengono riportati i risultati del trattamento ferrico orale ad alte dosi, di trenta casi vari di anemie ipocromiche osservate in Clinica negli anni 1931-1935 (anemie ipocromiche essenziali, anemie postemorragiche di varia origine, anemie postinfettive ecc.). In tutti si nota la marcata pronta azione del ferro per os; tale trattamento perciò come è già stato sostenuto, merita di entrare nella pratica corrente in tali anemie.

BIBLIOGRAFIA.

(Si riporta solo una parte dell'abbondante bibliografia sull'argomento).

ALLODI, PENATI, QUAGLIA. Min. Med., n. 15, 1934.
DE BENEDETTO e CURRADO. Min. Med., n. 17, 1932.
ZARDI. Archivio Ital. delle Mal. App. Dig., vol. I, 1932.
MACHOLD. Zeitschr. f. Klin. Med., 24 maggio 1934, pag. 27.
VAN LEEUWEN. Klin Woch., 6 maggio 1933, vol. XII, n. 18.
CORELLI. La Clinica Med. Ital., n. 7, 1933.
ID. Min. Med., n. 5, 1933 e n. 12, 1935.

ID. *Estratti epatici e secrezione gastrica.* II Congresso Naz. Soc. Ital Gastroenterologia, maggio 1935; Riv. Clin. Med., 1935.
TESTOLIN. Arch. Ital. Mal. App. Dig., novembre 1934.
GREPPI. Haematologica, vol. 14, n. 6, 1933.
LEHNDORFF. Aerztl. Praxis., n. 2, 1934.
ZUCCHI. Riv. Clin. Med., 30 agosto-15 settembre 1934.
MICHELI. Arch. Ital. Mal. App. Dig., vol. III, fasc. VI, aprile 1935.
FASIANI e CHIATELLINO. Ibid.
SISTO. Haematologica, vol. 14, n. 1, 1933.
DOMINICI e OLIVA. Min. Med., n. 32, 1934.
ALA. La Med. Pratica, n. 8, ottobre 1934.
HARTFALL. Lancet, I, 1933, 74.
FONTES e THIVOLLE. Le sang, 1933, 1934.
CHEVALLIER P. *Le fer dans les maladies du sang.*, Doin ed., 1928.
ID. Le Monde Médical, ottobre 1933, pag. 735.
SABBATANI. Archiv. di Fisiol., 1918, XVI, pag. 61 e 81 e 1921, XIX, pag. 57.
SARKENSTEIN. Ergeb. d. gesamte Med., 1930, pag. 565.
REIMANN e FRITSCH. Zeitschr. f. Klin. Med., 1930, vol. 115, pag. 13.
WAGNER. Med. Klin., 1931, B. 15, pag. 552.
GRULEE e SANFORD. Am. J. of Dis. Children, 1931, vol. 41, pag. 2484.
WIPPLE, ROBSCHEIT, ROBBINS. Am. J. Physiol., 1925, 72, 419.
JOSEPHS. Bull. Johns Hopkins Hosp., 1931, 49, 246.
WADDELL, HART, STEENBOCK e ELVEHJEM. J. Biol. Chem., 1928, 77, p. 797.
ELVENJEM. J A. M. A., 1932, 26 marzo, 98, 1047.
HEAT. Arch. of Int. Med., 1933, vol. 51, pag. 459.
HEATH, STRAUSS e CASTLE. Journ. Clin. Invest., 1932, XI, 1293.
MEULENGRACHT. Acta Med. Scand., 1923, 58, 594.
GOODALL. Lancet, 19 giugno 1926, 1216, e 1932, 781.
SCHULTEN. Münch. Med. Woch., 28 febbraio 1930, 77, 355.
MURPHY. Arch. of Int. Med., maggio 1933.
BETHELL, GOLDHAMER, ISAACS e STURGIS. J. A. M. A., 1934, vol. 103, n. 11.
VILLA. Min. Med., 1932, XXIII, II, 19.
BARBARO FORLEO. Haematologica, 1933, fasc. VI (con abbondante bibliografia).
FULLERTON. Edinb. Med. Journ., febbraio 1934.
WITHS. Proc. of the Royal Soc. of Med., marzo 1933, pag. 607.
DAVIDSON. Ibid., pag. 616.
METTIER e MINOT. Am. J. Med. Sc., 1931, 181, 25.
PRETI. Rass. Clin. Sc., 1934, n. 8.
WILKINSON. Practitioner, ottobre 1933.
BURESCH. Deutsch. Med. Woch., 9 giugno 1933.

II.

1ª Clinica Medica dell'Università di Vienna
Direttore: Prof. H. Eppinger.

Reparto di medicina interna
dell'Alterversorgungsheim della Città di Vienna
Direttore: Prof. A. Müller-Deham.

Ricerche sull'azione di alcune sostanze ipofisarie sui grassi e corpi chetonici del sangue nelle obesità.

Dott. Gaetano Borruso, doc. di Patol. Spec. Med. nella R. Università di Roma.

Le ricerche, iniziate solo da pochi anni, sul ricambio intermedio dei grassi e degli idrati di carbonio nella obesità, hanno dato risultati così interessanti che il proseguire le indagini in tal senso appare pienamente giustificato.

Per quanto riguarda il comportamento dei corpi chetonici i dati di fatto principali forniti dalla letteratura mostrano:

1) la possibilità di determinare una iperchetonemia in individui obesi posti in adatte condizioni sperimentali (Kugelmann). In base alle nozioni sull'antagonismo tra riserve glicogeniche del fegato e produzione in esso di corpi chetonici, Kugelmann ritiene che i fatti da lui osservati esprimano una insufficienza delle riserve glicogeniche;

2) mentre negli individui normali esiste sempre un parallelismo tra comparsa della creatinuria, espressione della distruzione del glicogeno muscolare e aumento dei corpi chetonici, questo rapporto manca negli obesi in cui d'altra parte si osserva una normale chetonemia esogena (Brentano);

3) la mancanza nella obesità di una chetonemia da iperventilazione (Paschkis e Buttu).

L'interpretazione fornita dai diversi autori ai fatti da loro osservati e le teorie che ne seguono in parte si oppongono in parte si completano vicendevolmente e, mettendo in nuova luce la questione patogenetica dell'obesità, aprono nuovi problemi per la cui soluzione appaiono necessari ulteriori elementi.

Kugelmann, oltre il comportamento suricordato dei corpi chetonici, potè osservare negli obesi una normale transitoria iperlipemia dopo una pasto ricco di grassi; ma, mentre nei normali si ha successivamente una caduta della curva lipemica, negli obesi si constata una ulteriore ascesa dei valori dei grassi

nel sangue, espressione, secondo l'autore, di una precoce mobilizzazione del grasso dai depositi, che è conseguenza della povertà delle riserve glicogeniche.

Infine, dopo una lavoro dosato, in individui obesi, tenuti a dieta mista e senza sintomi di insufficienza circolatoria, si osserva una iperlattiacidemia, indice di un comportamento ineconomico della muscolatura scheletrica, determinato dall'esaurimento delle riserve glicogeniche.

Kugelmann giunge così alla conclusione che il disturbo fondamentale nella obesità consiste in una diminuita capacità dell'organismo di accumulare in forma di glicogeno gli idrati di carbonio introdotti; essi verrebbero, secondo Kugelmann, inviati ai depositi di grasso ed ivi trasformati ed accumulati come grasso.

L'ipotesi di v. Bergmann di una « lipomatöse Tendenz » viene così messa in nuova luce come una tendenza glicofilica dei tessuti grassi.

Le ricerche di Brentano costituiscono un tentativo di dimostrare, contro l'opinione ancora oggi generalmente ammessa, che il fegato ha solo un compito subordinato nella genesi dei corpi chetonici. Egli ammette che la distruzione del glicogeno muscolare determini, direttamente o indirettamente, una maggiore formazione di corpi chetonici nel fegato; la regolazione della grandezza di questa sarebbe quindi da ascriversi ad un fattore extra-epatico, (la muscolatura). Avendo egli osservato in alcuni casi di obesità la presenza di una creatinuria, espressione della distruzione del glicogeno muscolare, senza aumento dei corpi chetonici, mentre è presente una chetonemia per ingestione di grassi (esogena), da lui ritenuta normale ed interpretata come indice di una integrità del fegato, almeno nella sua parziale funzione di formare i corpi chetonici, ritiene che nell'obesità vi sia un disturbato meccanismo di regolazione, per cui alla distruzione del glicogeno muscolare non segue, come normalmente, una maggiore formazione di corpi chetonici, il che sarebbe da ascriversi ad una diminuita o mancante capacità dei depositi di mobilizzare il grasso in rapporto alla distruzione del glicogeno muscolare.

Paschkis e Buttu giungono pure per diversa via alla stessa conclusione (vedi sopra).

Come si vede dunque, mentre Kugelmann basa la sua teoria sulle nozioni fondamentali dell'antagonismo tra riserva glicogenica del fegato e formazione dei corpi chetonici ed ammette di conseguenza che una maggiore formazione di corpi chetonici esprima un esaurimento della disponibilità di glicogeno, sopratutto nel fegato, Brentano cerca di dimostrare che al fegato spetta solo un compito subordinato nella formazione dei corpi chetonici.

Tuttavia, per quanto concerne le loro conclusioni nei riguardi del problema patogenetico dell'obesità, le due teorie si completano reciprocamente in quanto portano ad ammettere che l'individuo obeso accumula più grasso nei suoi depositi (secondo Kugelmann per l'insufficienza della funzione glicogeno fissatrice) e cede questo più difficilmente.

È stato osservato che le ricerche di Kugelmann lasciano aperto il problema se la iperchetonemia dipenda realmente da insufficienza glicogenica del fegato o dalla combustione in esso di una maggiore quantità di grassi esogeni (Paschkis).

La ulteriore fase iperlipemica da lui osservata negli obesi potrebbe interpretarsi dovuta al fatto che il grasso introdotto per via orale non può più

accumularsi nei depositi; quindi una maggiore offerta del grasso circolante al fegato, una maggiore combustione di questi, onde iperchetonemia (Paschkis).

A convalidare l'ipotesi di Kugelmann occorre dunque poter dare ulteriori prove che realmente esista un esaurimento delle riserve glicogeniche del fegato.

Paschkis ha dimostrato che la prova della iperglicemia adrenalinica, che negli obesi decorre generalmente in modo normale, non può essere utilizzata per avere un'idea della quantità di glicogeno presente nel fegato, perchè l'altezza della iperglicemia adrenalinica non è misurata solo della quantità di glicogeno disponibile, ma anche dalla capacità di risposta del sistema simpatico; ugualmente non risponde a questo scopo la prova della iniziale iperglicemia insulinica, la quale già nei normali non dà sempre risultati positivi.

Le ricerche in tal senso non possono dunque fornire risultati utilizzabili; mi è sembrato che qualche chiarimento potesse essere fornito dallo studio contemporaneo delle curve lipemiche e chetonemiche da carico di grasso. Perciò in un gruppo di ricerche sono state seguite contemporaneamente le due curve dopo carico di grasso (cento grammi di olio di olivo per os).

Infine va notato che nella teoria di Kugelmann il problema è solo considerato dal punto di vista del ricambio degli idrati di carbonio; senza dubbio il comportamento di questo è di importanza fondamentale per il problema patogenetico dell'obesità, ma evidentemente non si deve essere portati a trascurare lo studio del metabolismo dei grassi.

D'altra parte, poichè tutte le osservazioni cliniche e sperimentali conducono a considerare l'obesità come il prototipo di un disturbo della regolazione vegetativa endocrina e neuroendocrina, appare evidentemente necessario ricercare in qual modo le influenze ormonali agiscono sul ricambio intermedio nell'organismo obeso. Una numerosissima serie di osservazioni ha messo in luce e sottolinea ogni giorno più l'importanza dell'ipofisi e di tutto il sistema neuro-ipofisario sul ricambio dei grassi: l'ipofisi appare sempre più chiaramente come la ghiandola direttrice di tutte le altre ghiandole endocrine subordinate che regolano i processi del ricambio. In queste ricerche perciò è stata studiata l'azione di alcune sostanze ipofisarie sui grassi e sul loro ricambio intermedio nella obesità.

*
* *

Prima di iniziare l'esposizione delle mie ricerche credo di dover ricordare brevemente i dati ottenuti dai vari autori sull'azione esercitata normalmente da alcuni estratti ipofisari sui grassi e corpi chetonici nel sangue.

Raab potè dimostrare che il pituitrin agisce diminuendo il tasso dei grassi neutri nel sangue; uguali risultati ottenne con un estratto acquoso del lobo anteriore (Raab e Kerschbaum); dimostrò così l'esistenza di una sostanza ipofisaria attiva sul ricambio dei grassi (*lipoitrin*) presente negli estratti di lobo anteriore, ma contenuta anche in più grande quantità in preparati posteriori, verosimilmente perchè nel passaggio dall'ipofisi anteriore ai centri del cervello intermedio la sostanza attiva viene concentrata in più alte dosi nel lobo posteriore. Poichè sotto l'azione di preparati ipofisari è stato notato un aumento dei grassi nel fegato (Coope e Chamberlain, Oshima, Steppuhn, Timofejeva

e Ljubowzowa, ecc.) si può conchiudere che il lipoitrin agisce diminuendo il contenuto di grassi nel sangue e aumentandone l'assorbimento nel fegato.

Contrariamente a ogni aspettativa i corpi chetonici nel sangue diminuiscono sia per azione del pituitrin, sia dell'estratto acquoso anteriore (lipoitrin) (Raab, Leiner, ecc.).

D'altra parte Burn e Ling, Houssay, Biasotti e Rietti dimostrarono una chetonuria con estratti acquosi di ipofisi anteriore; Anselmino e Hoffmann, Magistris mostrarono l'esistenza di una sostanza, presente in estratti acquosi del lobo anteriore, che agisce aumentando i corpi chetonici nel sangue, specialmente l'acido β-ossibutirrico; più recentemente Anselmino e Hoffmann riuscirono a determinare anche una chetonuria con iniezioni di questo preparato. Gli autori indicarono la sostanza da loro trovata rispettivamente con i nomi di « ormone del ricambio dei grassi dell'ipofisi anteriore » (Anselmino e Hoffmann) e Orophisin (Magistris). Questo ormone fu riscontrato nel sangue circolante sia dopo ricco apporto di grassi, sia nello stato di fame (Anselmino e Hoffmann); la sua presenza si può dimostrare anche nelle urine (Magistris e Funk), la sua azione viene indebolita dalla insulina (Magistris). Boenheim e Heimann, servendosi di un preparato d'ipofisi anteriore (Praephison) trovarono nei ratti un aumento dei corpi chetonici in forma difasica con raggiungimento delle cifre più alte verso la seconda ora; un aumento dei corpi chetonici fu anche riscontrato da Schultze, da Eitel, Löhr e Löser, servendosi di un preparato ottenuto da Anselmino e Hoffmann, ma solo con dosi molto elevate; Stepphun nei ratti con un estratto acquoso del lobo anteriore osservò pure un aumento dei corpi chetonici, ma, superata la dose ottimale, constatò una diminuzione dell'effetto.

Dingemanse e Freund ottennero nella metà delle ricerche risultati negativi, i positivi attribuirono a insufficiente apporto di alimenti, quindi si tratterebbe di una semplice chetonemia da fame; tuttavia Raab fa notare che contro ciò parla il decorso delle curve in cui si osserva una salita e una discesa nello spazio di alcune ore (Magistris, Leiner, ecc.).

Risultati del tutto negativi ottennero Junkmann e Schoeller, Winter Feuling; Leiner riscontrò nessuna azione dell'orophisin sui corpi chetonici del sangue nel cane, mentre nei conigli osservò un notevole aumento dei corpi chetonici e nessuna essenziale modificazione dei grassi nel sangue.

Dall'insieme di queste ricerche si può concludere, che le due sostanze, *lipoitrin e orophisin*, esplicano un'azione fondamentalmente diversa; il lipoitrin diminuisce leggermente i corpi chetonici del sangue e più fortemente i grassi; l'orophisin aumenta i corpi chetonici e rimane senza effetto sui grassi.

L'ormone tireo-tropo dell'ipofisi anteriore aumenta i corpi chetonici del sangue negli animali a tiroide conservata; diminuisce il glicogeno epatico. Secondo Eitel, Loehr e Löser l'aumento dei corpi chetonici è dovuto all'impoverimento del glicogeno epatico per una rafforzata azione della tiroide. Però contro una identificazione dell'orophisin con l'ormone tireo-tropo parlano le ricerche di Magistris, che ha costatato l'azione dell'orophisin presente anche usando preparati in cui era stata allontanata la frazione tireotropa (mancanza di azione sulla tiroide di cavia) e recentemente a visto che nell'animale normale l'orophisin non ha alcuna azione sul glicogeno epatico; nell'animale ipertireodizzato agirebbe impedendo l'azione della tiroide.

diminuente il glicogeno epatico; egli ammette perciò una azione antitireoidea dell'orophisin evidente solo nell'animale ipertireodizzato, che interpreta come « difensiva ».

D'altra parte va ricordato che Stepphun, usando un estratto acquoso di ipofisi anteriore, secondo Anselmino e Hoffmann, vide oltre un arricchimento del grasso nel fegato dei ratti, una scomparsa straordinariamente rapida del glicogeno epatico (già dopo cinque minuti) e successivamente una graduale ricomparsa. La contemporanea o più tardiva apparizione dei corpi chetonici è ritenuta espressione obbligata dell'impoverimento di glicogeno del fegato. A spiegare l'apparente paradosso di una mancanza d'iperglicemia, anzi di una diminuzione dello zucchero del sangue, malgrado una così notevole diminuzione del glicogeno epatico, Stepphun ammette la presenza nel preparato da lui usato di una sostanza mobilizzante l'insulina analoga a quella che Anselmino e Hoffmann hanno indicato con il nome di ormone pancreotropo dell'ipofisi anteriore; ad essa, per una mobilizzazione d'insulina, è ascritta l'inversione dell'effetto usando alte dosi del preparato ipofisario anteriore (aumento del glicogeno epatico, diminuzione del grasso del fegato).

Concludendo Steppuhn ritiene che è presente nell'ipofisi anteriore un ormone lipogenico e diabetogeno; esso mobilizza il grasso dalla periferia e provoca iperlipemia, iperchetonemia, aumento del grasso e diminuzione del glicogeno nel fegato, iperglicemia; ma nello stesso preparato è contenuta una sostanza insulinogena la quale riduce o inverte, se si usano alte dosi, l'azione dell'ormone suddetto. Queste ricerche possono così considerarsi in accordo tanto con quelle di Houssay e Lucke, che indicarono l'esistenza di un ormone contro-insulare dell'ipofisi anteriore, determinante l'aumento della glicemia e diminuzione del glicogeno epatico verosimilmente per una mobilizzazione di adrenalina; quanto con quelle di Anselmino e Hoffmann che descrissero un ormone pancreo-tropo dell'ipofisi anteriore. Va inoltre qui ricordato che Raab trovò per azione dell'insulina una diminuzione dell'effetto del lipoitrin sui grassi e Magistris una diminuzione dell'azione chetogenica dell'orophisin.

La constatazione fatta da più parti che il pituitrin determina un aumento della glicemia pone la questione se l'azione del lipoitrin non possa essere considerata dovuta ad una mobilizzazione dell'adrenalina che porta ad un impoverimento di glicogeno epatico e ad aumento della glicemia; in altre parole se l'effetto del lipoitrin sul ricambio dei grassi sia da considerarsi secondario a modificazioni del ricambio degli idrati di carbonio. Ma contro l'identificazione del lipoitrin con l'ormone controinsulare parla il fatto che il lipoitrin diminuisce, l'adrenalina aumenta i corpi chetonici del sangue (Raab); d'altra parte potrebbe essere verosimile l'ammissione che negli estratti contenenti lipoitrin sia presente anche una frazione insulotropa in varia concentrazione, il che potrebbe spiegare alcune irregolarità dell'azione del lipoitrin sui grassi (Raab) e forse anche la leggera diminuzione dei corpi chetonici. Concludendo il lipoitrin e l'orophisin sono due sostanze ipofisarie che esplicano azioni diverse, sul ricambio di grassi sia direttamente (sia forse anche indirettamente agendo sugli idrati di carbonio).

In base a quanto è stato fin qui esposto ci è sembrato di speciale interesse fissare l'attenzione sull'influenza che queste due sostanze hanno sui grassi e corpi chetonici del sangue nella obesità.

RICERCHE PERSONALI.

A) Ricerche sull'azione del lipoitrin.

Mi sono servito sia di un preparato posteriore specialmente ricco di lipoitrin (Pituisan Sanabo) che si trova facilmente in commercio e con cui sono state fatte la maggior parte delle ricerche sul lipoitrin, sia dell'estratto acquoso anteriore preparato secondo Raab e Kerschbaum. (Lipoitrin).

1) *Ricerche sull'azione del Pituisan.*

a) *Ricerche di controllo.*

In questo gruppo di ricerche è stata studiata l'azione del Pituisan solo sui corpi chetonici, essendo ben conosciuta la normale azione di detto preparato diminuente i grassi del sangue.

Soggetti tenuti la sera precedente la ricerca ad una dieta priva di idrati di carbonio. Al mattino seguente, a digiuno, prima determinazione dei corpi chetonici nel sangue; subito dopo la prima presa di sangue per la determinazione somministrazione per via orale di cento grammi di olio di oliva (marca Marsano T); determinazione dei corpi chetonici del sangue dopo un'ora e dopo quattro ore dal carico di grasso. In una seconda ricerca nello stesso soggetto tenuto nelle stesse condizioni, oltre la somministrazione della stessa quantità di olio, iniezione intramuscolare di 25 U. di « Pituisan Sanabo ». Determinazione dei corpi chetonici nello stesso ordine della ricerca precedente. Per tutta la durata dell'esperimento sia nella prima che nella seconda ricerca l'individuo non assume altri alimenti, nè bevande.

Determinazione dei corpi chetonici secondo il metodo Rappaport (acetone e acido diaceto-acetico determinati insieme; sotto l'indicazione acetone è sempre compresa la somma acetone acido diaceto-acetico, calcolata come acetone).

Questo ordine di ricerche, per quanto riguarda le condizioni in cui sono messi i soggetti in esame differisce notevolmente da quello di Kugelmann, che pone i pazienti per due giorni a una dieta priva di idrati di carbonio e ricca di grassi; d'altra parte il carico di grasso da me somministrato è doppio di quello dato da Kugelmann. Ho stabilito questo ordine di ricerche allo scopo di vedere se sia possibile constatare modificazioni del tasso dei corpi chetonici anche senza un così lungo periodo precedente di carenza di idrati di carbonio; d'altra parte ho dato un carico di grassi doppio di quello di cui si è servito Kugelmann per poter meglio seguire negli obesi l'andamento delle curve lipemiche.

Inoltre ho creduto di non dover limitare la ricerca alla determinazione dei corpi chetonici a digiuno e dopo un'ora dal carico del grasso, ma di dover seguire il comportamento dei corpi chetonici per un più lungo periodo di tempo; poichè nelle curve lipemiche generalmente i valori più alti del grasso si riscontrano alla terza, quarta ora, ho eseguito una terza determinazione dei corpi chetonici nel sangue dopo quattro ore dal carico di grasso.

I soggetti esaminati erano affetti da malattie che non possono influire sul ricambio ed erano apirettici.

I valori dei corpi chetonici a digiuno sono compresi tra un valore minimo di 0.290 ed uno massimo di 1.840 mg. %, valore medio 0.722 mg. % (valori corrispondenti a quelli dati da Rappaport come normali). Gli stessi

soggetti a digiuno presentano nelle varie giornate oscillazioni del tasso dei corpi chetonici, sempre però entro i limiti dei valori fisiologici.

Dopo un'ora dall'ingestione di olio non si osservano che oscillazioni insignificanti del tasso dei corpi chetonici, praticamente nessuna modificazione (valori a volte stazionari, a volte leggero aumento, a volte diminuzione). Questi dati dunque coincidono con quelli di Kulgemann nei soggetti normali. Anche Zorzoli recentemente con diverso ordine di ricerche (carico di 30 gr. di butirrato di sodio) non ha riscontrato apprezzabili aumenti della chetonemia nei normali nello spazio 1-1/2 h. 2 h. dal carico. Però nelle determinazioni fatte a distanza di quattro ore dal pasto grasso si nota costantemente un aumento dei corpi chetonici. Risultati che sono in accordo con quelli di Cannavò, Cannavò e Patizzi che videro seguire nei normali a un carico di acidi grassi saturi una leggera chetonuria nelle 24 h. successive. Le cifre raggiunte alla quarta ora dal carico di grasso non superano tuttavia i limiti massimi del normale (valore massimo normale dato da Rappaport 2,5 mgr. %); nel caso n. 4 in cui fu raggiunto il più alto valore è da notare che durante l'esame la paziente fu colta da un intenso accesso di asma bronchiale; non è quindi da escludersi che in questo caso esistesse uno stato alcalotico e si aggiungesse all'aumento dei corpi chetonici per carico di grasso una iperchetonemia da iperventilazione, nel senso di Paschkis e Buttu.

Nella seconda ricerca eseguita in ognuno degli stessi pazienti (carico di grasso e iniezione di Pituisan) si nota per lo più una leggera diminuzione dei corpi chetonici dal livello iniziale (ad eccezione del caso n. 3, in cui si ha un leggero aumento); una netta differenza rispetto all'aumento osservato nella prima ricerca. Nella tabella I e nella grafica n. 1 sono espressi i valori ottenuti.

b) *Soggetti obesi.*

Sono stati esaminati sei soggetti il cui peso corporeo è compreso tra un massimo di chiologrammi 150 e un minimo di kg. 90. Le indicazioni cliniche essenziali sono fornite per ciascun caso nella tabella annessa. I soggetti non mostravano segni d'insufficienza cardiaca ed erano apirettici. In questo gruppo di malati sono anche seguite le curve della lipemia alimentare oltre quelle della chetonemia, per ciascun caso per solo carico di olio e rispettivamente di olio e Pituisan. In ciascun caso il valore iniziale a digiuno dei grassi è dato dalla media di quattro determinazioni, i valori successivi dalla media di tre determinazioni. In tutto per ciascuna curva sedici determinazioni; metodo usato: micrometodo di Bang (frazione eter-petrolio contenente grassi neutri + colesterina libera).

Per quanto riguarda i corpi chetonici stesso ordine di ricerca, stesso metodo come nei controlli.

I soggetti sono stati posti nelle stesse condizioni che i controlli (tab. n. 2).

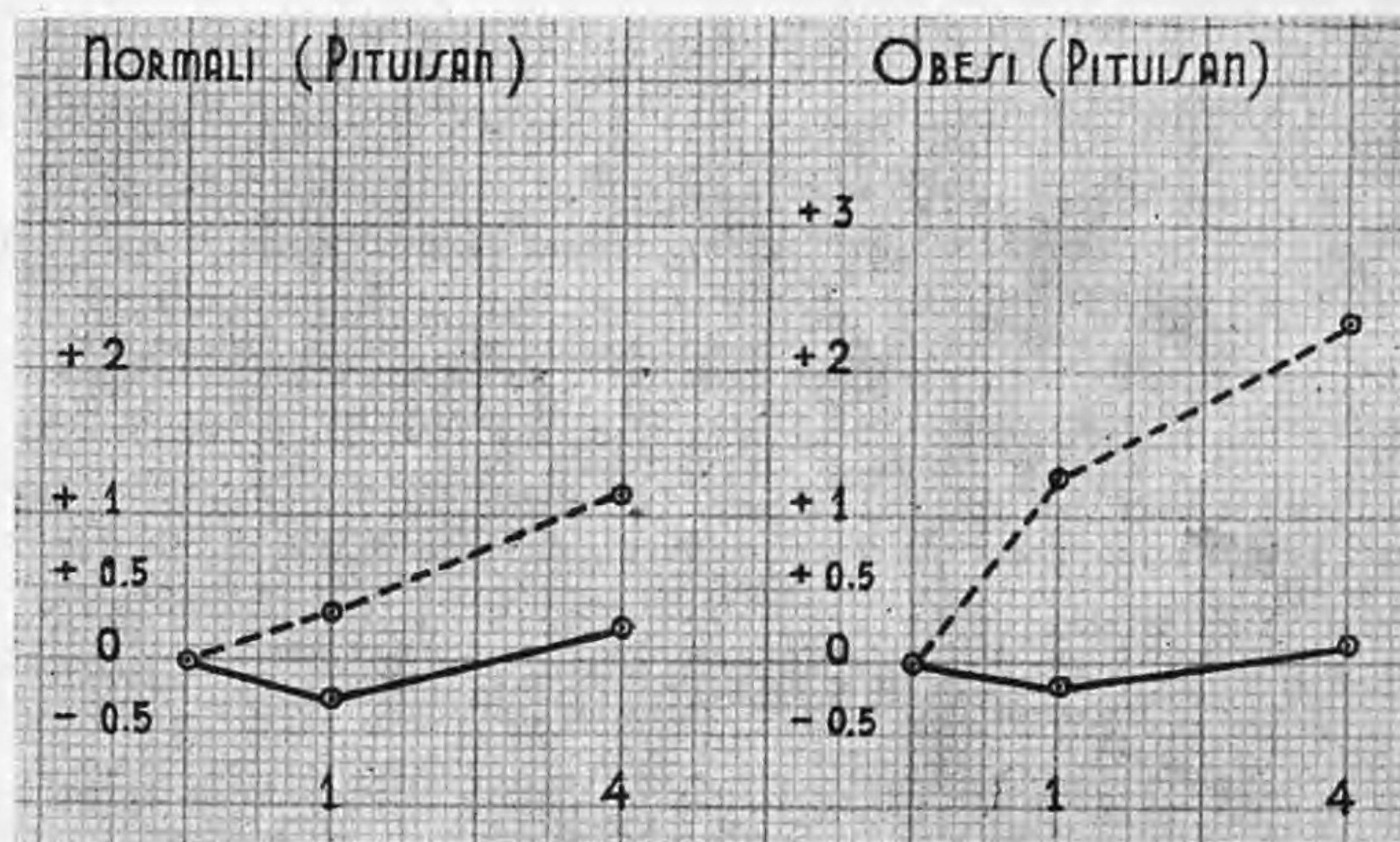
1) *Comportamento dei grassi nel sangue.*

I valori della lipemia a digiuno non mostrano alcuna speciale differenza dal normale; sono compresi tra un valore minimo di 67 e un massimo di 122 mg. %, valore medio 88 mg. %. Ciò in accordo con i dati ottenuti da numerosi ricercatori (Blix, Raab, Kugelmann, ecc.) sebbene altri autori hanno tro-

TABELLA I. — *Azione del Pituisan nei normali sui corpi chetonici del sangue.*

N.	Sesso	Età	Peso kg.	Acetone mg %		Ore di ricerche 1	4
1	fem.	74	59	0.290	Olio ccm. 100	0.676	1.258
1-a	»	»	»	1.548	Olio ccm. 100 + Pit U. 25	1.548	1.162
2	»	36	61.80	0.670	Olio ccm. 100	0.670	1 930
2-a	»	»	»	1.840	Olio ccm. 100 + Pit. U. 25	0.872	1.646
3	»	50	60	0.872	Olio ccm. 100	0.676	1.840
3-a	»			0.774	Olio ccm. 100 + Pit. U. 25	0.968	2.2
4	»	63	40	1.258	Olio ccm. 100	1.162	2.516
4-a	«	»	»	1.100	Olio ccm. 100 + Pit. U. 25	0.872	1.00

Somma delle differenze dal valore iniziale.	Differenza tra le due somme.	NOTE CLINICHE
+ 1.244	— 1.740	Enfisema polm. Bronchite cronica
— 0.386		
+ 1.260	— 2.222	Tbc. apicale fibrosa. Linfoadenite tbc.
— 1.162		
+ 0.762	+ 0.858	Enfisema polm. Bronchite cronica.
+ 1.640		
+ 1.354	— 1.592	Asma bronchiale. Enfisema polm.
— 0.228		Bronchite cronica.

NORMALI (PITUISAN) — OBESI (PITUISAN)

GRAFICA 1. GRAFICA 2.

Sulle ascisse: corpi chetonici in milligr. %.
Sulle ordinate: ore di ricerca.
- - - - - curva chetonemica per carico di olio di oliva (100 gr. per os).
——— curva chetonemica per carico di olio + iniezione Pituisan 25 U.

Tabella II. — *Azione del pituisan negli obesi sui grassi e corpi chetonici del sangue.*

Numero	Sesso	Età	Peso	Altezze	Grassi Corpi Cheton. a dig. milligr. %		Ore di ricerche				Somme delle differenze del livello iniziale	Differenza tra le due somme
							1	2	3	4		
1 (1)	mas.	48	160	1.66	Gr. 65	Olio ccm. 100	Gr. 83	Gr. 78	Gr. 95	Gr. 92	Gr. + 88	
					Acet. 1.26		Acet. 3.194			Acet. 3.58	Acet. + 4.254	Gr. — 69
1-a	»	»	»	»	Gr. 1.06	Olio ccm. 100	Gr. 106	Gr. 114	Gr. 122	Gr. 7	Gr. + 19	
					Acet. 1.64	+ Pit. U. 25	Acet. 1.45			Acet' 1.64	Acet. + 0.190	Acet. — 4.444
2 (2)	fem.	68	90	1.52	Gr. 79	Olio ccm. 100	Gr. 81	Gr. 73	Gr. 97	Gr. 90	Gr. + 26	
					Acet. 2.72		Acet. 4.84			Acet. 11.13	Acet. + 10.53	Gr. + 3
2-a	»	»	»		Gr. 98	Olio ccm. 100	Gr. 104	Gr. 98	Gr. 119	Gr. 100	Gr. + 29	
»	»	»	»		Acet. 1.162	+ Pit. U. 25	Acet. 1.064			Acet. 1.062	Acet. + 0.198	Acet — 10.728
3 (3)	»	76	90	1.57	Gr. 100	Olio cc.m 100	Gr. 115	Gr. 115	Gr. 124	Gr. 82	Gr. + 36	
					Acet. 0.581		Acet. 2.517			Acet. 1.258	Acet. + 2.613	Gr. — 13
3-a					Gr. 97.	Olio ccm. 100	Gr. 98	Gr. 89	Gr. 111	Gr. 113	Gr. + 23	
					Acet. 1.162	+ Pit. U. 25	Acet. 1.162			Acet. 0.968	Acet. — 1.91	Acet. — 2,807
4 (4)	mas.	54	90	1.70	Gr. 67	Olio ccm. 100	Gr. 90	Gr. 106	Gr. 106	Gr. 89	Gr. +123	
					Acet. 1.356		Acet. 1.752			Acet. 2.226	Acet. + 1.194	Gr. — 113
					Gr. 122	Olio ccm. 100	Gr. 128	Gr. 101	Gr. 110	Gr. 140	Gr. + 10	
					Acet. 1.356	+ Pit. U. 25	Acet. 1.064			Acet. 1.064	Acet. + 0.584	Acet. — 1.850
5 (5)	fem.	48	96	1.60	Gr. 103	Olio ccm. 100	Gr. 101	Gr. 110	Gr. 121	Gr. 121	Gr. + 29	
					Acet. 0.774		Acet. 1,258			Acet. 157	Acet. + 1.167	Gr. — 8
5-a	»				Gr. 117	Olio ccm. 100	Gr. 122	Gr. 130	Gr. 116	Gr. 121	Gr. + 21	
					Acet. 0.872	+ Pit. U. 25	Acet. 0.676			Acet. 0.936	Acet. + 0.868	Acet. — 0.290
6 (6)	»	63	94	1.63	Gr. 81	Olio ccm. 100	Gr. 72	Gr. 106	Gr. 84	Gr. 80	Gr. + 18	
					Acet. 1.162		Acet. 1.676			Acet. 2.420	Acet. + 1.772	Gr. — 2
					Gr. 77	Olio ccm. 100	Gr. 75	Gr. 80	Gr. 66	Gr. 93	Gr. + 6	
					Acet. 0.760	+ Pit. U. 25	Acet. 0.676			Acet. 1.046	Acet. + 0.286	Acet. — 1.486

NOTE CLINICHE:

(1) Storia famigliare di obesità; fino al 1915 peso circa Kg. 80. Da allora aumento progressivo di peso che ha raggiunto 176 Kg. Dal 1920 diminuzione della libido e potenza, della crescita della barba. Rad. cranio: sella turcica normale (metab. b. norm.).

(2) Obesità, ipertonia. Storia famigliare di obesità: sempre grassa, ma l'obesità è aumentata dopo il climaterio; 2 anni or sono Kg. 130. Efficaci cure dimagranti (Banting e tiroide).

(3) Obesità, enfisema polm., bronchite cronica. Anamnesi famigliare di obesità: sempre grassa anche da bambina; 3 gravidanze a termine. Menopausa a 55 a. Dopo la menopausa l'obesità si è accentuata.

(4) Obesità. Anamnesi famigliare: celibe, non ha figli; assicura funzioni sessuali normali.

(5) Obesità, artrite cronica. Anamnesi famigliare di obesità: vita sess. normale. Ha cominciato ad aumentare cospicuamente di peso da circa 15 a., 1934 Kg. 103. Discreto effetto della terapia (dieta Banting e tiroide).

(6) Obesità.

vato cifre diverse dal normale (Arnoldi e Collazzo, Epstein e Lauda, ecc. cifre relativamente più piccole del normale, Corning aumento della colesterina nel sangue) si può concludere, in base alle numerose ricerche con cui si accordano le mie, che non è possibile trarre alcun criterio d'importanza patogenetica dai valori della lipemia a digiuno.

Il decorso della curva lipemica alimentare mostra nella maggioranza dei casi una minore ascesa rispetto al normale; le cifre della somma degli aumenti in quattro ore dopo carico di grasso mostrano un aumento minimo dal livello iniziale di + 18 ed uno massimo di + 123; valore medio 54; se si escludono i due casi in cui si ebbe un aumento normale dei grassi nel sangue, in tutti gli altri l'aumento medio in quattro ore si presenta inferiore ai valori minimi normali (Raab con lo stesso metodo nei normali valori massimo + 145, minimo + 36, medio + 70). Questi risultati concordano con quelli di Raab che ha potuto osservare negli obesi in media una minore salita della lipemia alimentare. La lipemia alimentare è stata trovata da altri ricercatori a volte normale a volte a decorso più ripido, a volte più pianeggiante (Leppien, Heyda, Knauer, Bing e Heckscher, Nissen, Rony e Levy, Rückert. Blotner recentemente studiando il colesterol nel plasma).

Questo diverso comportamento, che indica la grande varietà di decorso della curva lipemica alimentare, consiglia ad essere molto cauti nella interpretazione da darsi ai valori ottenuti; forse si potrebbe ammettere che le curve lipemiche alimentari presentino un decorso diverso nelle varie forme di obesità, in analogia con i risultati di Poggio che ha constatato valori normali o iponormali della colesterinemia totale negli obesi « flaccidi »; ipercolesterinemia negli obesi « iperstenici ». Mi sembra tuttavia vada sottolineato che in questo gruppo di obesi (come anche nel successivo) si osserva con grande regolarità un decorso pianeggiante e una più debole salita dal valore iniziale.

A spiegare questo comportamento non possono evidentemente prendersi in considerazione che le tre seguenti possibilità:

1) un minore assorbimento intestinale, ipotesi che evidentemente non trova alcun punto di appoggio;

2) un maggiore assorbimento di grassi da parte del fegato; l'ammissione di questa possibilità porterebbe a concludere che una maggiore quantità di grassi viene sottoposta a processi di distruzione e combustione, il che appare anche « a priori » il contrario di quanto deve avvenire nell'organismo obeso.

D'altra parte conosciamo in base alle ricerche di Raab, completamente confermate in questo lavoro, che nell'obesità l'azione del lipoitrin, la quale normalmente porta ad un maggiore assorbimento dei grassi circolanti nel fegato, è debole o mancante. Ricordo qui inoltre che si ritiene attualmente che in condizioni normali solo una piccola parte del grasso assorbito dall'intestino prende direttamente la via della vena-porta ed è condotta al fegato (Retzlaff, v. Wendt), la più gran parte viene di nuovo assorbita dai vasi chiliferi e per il dotto toracico giunge poi alla grande circolazione. Che il grasso sia prima portato ai depositi di grasso e solo dopo da questi al fegato è anche dimostrato da antiche e ben conosciute ricerche in cui in seguito a somministrazione di grandi dosi di grasso di maiale, colorato dal rosso scarlatto si

ottiene una colorazione di tutti i depositi di grasso, non del fegato e dei surreni, solo con dosi ancora più grandi di grasso si colora anche il fegato (Jakobsthal);

3) poichè dunque la lipemia alimentare mostra una debole salita e non può ammettersi un maggiore assorbimento dei grassi da parte del fegato, si deve concludere che una maggiore quantità di grasso viene accumulata nei depositi e con ciò una minore quantità è apportata al fegato; in altri termini una certa quantità di grasso è sottratta ai processi di combustione. In questo comportamento è evidentemente possibile vedere un'espressione di una aumentata lipofilia tissurale.

Per quanto concerne la reazione al lipoitrin (iniezione di 25 U. Pituisan) si costata che essa è normale solo in due casi; negli altri manca completamente. Questi risultati sono dunque pienamente concordi con quelli di Raab e rappresentano d'altra parte l'antitesi di quanto è stato osservato da me nella magrezza costituzionale (intensa diminuzione dei grassi nel sangue per azione del lipoitrin). Come già è stato indicato da Raab appare logico ritenere che nell'obesità, per una diminuita o mancante capacità di risposta dei centri diencefalici all'adeguato stimolo lipoitrinico, una minore quantità di grassi è portata al fegato ed ivi sottoposta ai processi di combustione ed una maggiore quantità è direttamente inviata ed accumulata nei depositi.

2) *Comportamento dei corpi chetonici nel sangue.*

I valori a digiuno sono compresi tra un valore minimo di 0.581 e uno massimo di 2,72 mg. %, valore medio 1.148 mg. %. La cifra media rientra dunque nei limiti normali; è tuttavia superiore a quella da me ottenuta nelle ricerche di controllo; va notato che in un caso già a digiuno si osservò un valore leggermente superiore ai limiti massimi normali.

Dopo *carico di olio* si ha in tutti casi un chiaro aumento della chetonemia evidente già dopo un'ora e più marcato alla quarta ora; nel 80 % dei casi l'aumento è fortemente superiore alla norma; l'aumento massimo ottenuto dalla somma dei valori di due determinazioni in quattro ore è di 10,53 mg. %, cioè ca. dieci volte maggiore dell'aumento massimo normale; l'aumento minimo è di 1.167 mg. %; in media un aumento di circa 3.567 cioè circa quattro volte maggiore dell'aumento normale.

Dunque, benchè nelle ricerche sui normali, eseguendo la determinazione dei corpi chetonici dopo un'ora e dopo quattro ore dal carico di olio, si è visto che anche in essi si ha regolarmente una salita della chetonemia, permane tuttavia una spiccata differenza di comportamento negli obesi; in questi l'aumento dei corpi chetonici appare chiaramente più rapido (valori circa doppi e tripli già dopo un'ora) e più intenso.

Se si paragonano le curve della chetonemia con quello della lipemia alimentare si osserva la completa mancanza di ogni parallelismo; forte aumento dei corpi chetonici si osserva tanto nel caso n. 1 in cui la lipemia alimentare si mostrò normale tanto in quelli in cui l'aumento dei grassi nel sangue dopo somministrazione di olio fù piccola e nettamente inferiore al normale.

Poichè, in base a quanto ho sopra esposto, la minore salita della lipemia alimentare indica un maggiore apporto dei grassi ai depositi periferici e uno

minore al fegato, la iperchetonemia degli obesi in seguito a carico di grasso non può essere considerata strettamente come esogena e legata ad un maggiore apporto di grasso al fegato; esistono anzi le condizioni contrarie. Dunque dallo studio comparato dell'andamento della lipemia e della chetonemia alimentare noi possiamo trarre un argomento a favore dell'ipotesi che negli obesi esista realmente una insufficienza delle riserve glicogeniche. Sembra infatti si sia costretti ad ammettere per spiegare un tale andamento che il fegato dell'individuo obeso sia povero di glicogeno e conseguentemente ricco di grassi; la riserva glicogenica è tuttavia sufficiente a impedire per lo più (ma non sempre!) la comparsa di una iperchetonemia a digiuno; ma, ponendo l'organismo obeso in speciali condizioni sperimentali, si determina di regola una iperchetonemia, che manca nei soggetti normali esaminati nelle stesse condizioni.

L'iperchetonemia degli obesi osservata in tali condizioni non è dunque esogena, o per lo meno non è solamente, esogena; la causa per cui l'obeso risponde ad un apporto esogeno di grassi al fegato minore di quello che si verifica nel normale con un aumento dei corpi chetonici spiccatamente maggiore del normale è rappresentata dalla preesistente condizione di una minore disponibilità di glicogeno. Questo modo di vedere, basato sulla nozione classica che il fegato è il solo organo capace di formare i corpi chetonici (Embden e collaboratori) non esclude tuttavia la possibilità che anche in altri tessuti, sopratutto nella muscolatura, possa svolgersi la combustione dei grassi (Grafe e Deneke, Mann e Magath), in quanto si può ammettere che tutte le riserve glicogeniche dell'organismo siano impoverite.

Brentano, come ho già ricordato, ritiene che la grandezza della formazione dei corpi chetonici sia dovuta ad un fattore extraepatico, la muscolatura; mentre la funzione del fegato sarebbe limitata alla β-ossidazione degli acidi grassi. Egli considera endogena la formazione dei corpi chetonici per aumentata distruzione muscolare, esogena quella per maggiore apporto dall'esterno di grassi; ma come ho già detto la maggiore formazione di corpi chetonici nell'obeso in seguito a carico di grasso non può essere considerata strettamente come esogena, ma ad un tempo esogena ed endogena (sebbene questo termine assuma qui un significato diverso di quello che ha per Brentano).

Mi sembra dunque si possa concludere che la maggiore formazione di corpi chetonici, malgrado un minore apporto di grassi al fegato, costituisce un argomento a favore dell'ipotesi che nell'obesità esista una minore disponibilità di glicogeno.

L'azione dell'iniezione di Pituisan sui corpi chetonici del sangue, studiata nella ricerca in cui fù dato contemporaneamente carico di grasso e iniezione di Pituisan, si manifesta in tutti i casi con una diminuzione di essi; nei casi in cui l'aumento dei corpi chetonici nella prima ricerca (solo carico di grasso) è normale anche la diminuzione è leggera e nei limiti normali; nel caso, più frequente, che la chetonemia provocata è molto intensa anche l'azione di Pituisan, la quale porta i corpi chetonici ad un tasso normale, appare cospicuamente più forte; per lo più si nota anche una leggera diminuzione assoluta dei corpi chetonici dal livello iniziale; la differenza tra questa leggera diminuzione e il forte aumento osservato negli stessi casi nella prima ricerca (solo

carico di grasso) appare fortemente più grande del normale (in media differenza 3,59, mentre nei normali 1,220) (vedi grafica n. 2).

La spiegazione di questo comportamento è certamente molto difficile.

Già la leggera diminuzione dei corpi chetonici nei normali per opera del lipoitrin, mentre, a priori, si sarebbe pensato ad una loro maggiore formazione, appare di difficile spiegazione. Negli obesi, in cui è generalmente indebolita o mancante l'azione del lipoitrin sui grassi circolanti e quindi l'assorbimento dei grassi nel fegato, sarebbe da aspettarsi anche la mancanza dell'azione normale sui corpi chetonici; invece questa appare più forte del normale. È quindi anzi tutto da ricercare se l'azione dell'iniezione del Pituisan sia dovuta non al lipoitrin ma ad un'altra frazione presente nell'estratto posteriore. Le ricerche eseguite, tanto nei normali che negli obesi, con il preparato anteriore lipoitrin (vedi in seguito) hanno mostrato, sopratutto negli obesi, una chiara diminuzione dei corpi chetonici. Perciò si deve cercare di spiegare questo comportamento dovuto all'azione di sostanze presenti anche nell'estratto ipofisario anteriore. Per maggiore chiarezza credo utile richiamare qui la attenzione su alcuni punti fondamentali nei riguardi dei corpi chetonici e della loro posizione centrale come sostanze intermedie nei processi riversibili che portano alla formazione di zucchero dei grassi (grassi $\rightleftarrows$ zucchero).

È conosciuto che le sostanze formanti zucchero sono i maggiori antichetoni; ma, come è noto, non è la combustione degli idrati di carbonio alla periferia, ma il contenuto di glicogeno del fegato il regolatore della formazione di corpi chetonici. Embden e Lattes mostrarono che un fegato diabetico ricco di grasso e povero di glicogeno forma più acido diaceto-acetico dei normali; Embden e Isaac che il fegato di un cane spancreato, al contrario di quello dell'animale in stato di fame, non forma affatto acido lattico dal glucosio del liquido con cui è irrorato; ci si deve aspettare quindi che in tali condizioni il fegato non forma glicogeno dal glucosio e perciò non è in grado di impedire la formazione di corpi chetonici; la aggiunta di glucosio al liquido circolante attraverso il fegato non è attiva contro la formazione dei corpi chetonici nell'animale spancreato, ma lo è in quello in stato di fame. Di speciale interesse è il fatto che l'acido acetico e l'aldehide acetica formano acido diaceto-acetico solo in un fegato povero di glicogeno. In tempi più recenti Raper e Smith mostrarono che la quantità dei corpi chetonici prodotta da un fegato isolato è inversamente proporzionale al suo contenuto in glicogeno. Da tutto ciò deriva che il contenuto di glicogeno del fegato agisce non solo sulla ossidazione ma anche sull'origine sintetica dei corpi chetonici. Se il fegato è povero di glicogeno o, come nel diabete grave, non è in condizione di formare glicogeno dal glucosio avviene una profonda distruzione dei grassi e delle albumine per formare da essi extra-zucchero; come prodotto intermedio appaiono, in queste condizioni, i corpi chetonici.

Ma la neogenesi del glucosio dal grasso e dalle albumine potrebbe anche decorrere senza formazione di corpi chetonici; le ricerche sugli animali ibernanti durante il periodo di ibernazione, nel quale l'organismo vive a spese di suoi depositi di grassi, parlano in tal senso. La lentezza della disgregazione dei grassi, la quale deve corrispondere alla durata del periodo dell'ibernazione e alla relativa piccola quantità di grassi, dà l'assicurazione che il fegato

(come la muscolatura) in tali condizioni accumula glicogeno (Lichtwitz). Questo comportamento costituisce così una prova che con un ricambio molto piccolo e lento si ha una formazione di glicogeno dai grassi e con ciò automaticamente è regolata la distruzione dei grassi stessi ed impedita la formazione dei corpi chetonici.

Considerando l'azione del lipoitrin, che consiste in una diminuzione dei grassi nel sangue, maggiore assorbimento di questi nel fegato e tuttavia diminuzione di corpi chetonici Raab ammette l'ipotesi che il Pituitrin (e il Lipoitrin) operi una distruzione intraepatica dei grassi, necessaria per la termoregolazione, la quale segue un'altra via di quella che attraverso ai corpi chetonici porta alla formazione di zucchero e così a provvedere l'organismo di glicogeno. Se noi cerchiamo ora di spiegare con questa ipotesi i risultati ottenuti negli obesi incontriamo alcune difficoltà. Anzi tutto nell'obeso manca l'azione del lipoitrin sui grassi. Come ho già ricordato, poichè è stato dimostrato che il lipoitrin agisce attraverso la eccitazione del centro diencefalico e che l'integrità della regolazione nervosa è la condizione necessaria affinchè esso esplichi la sua azione (Raab), si deve ammettere che la mancante azione del lipoitrin sui grassi circolanti dipende da una diminuita capacità di risposta del centro diencefalico (Raab). Poichè dunque nell'obesità non si ha un maggiore assorbimento di grassi nel fegato l'azione del lipoitrin, diminuente la formazione dei corpi chetonici, si deve esplicare sui processi distruttivi dei grassi endogeni nel fegato. Noi abbiamo visto nelle precedenti ricerche che la maggiore formazione di corpi chetonici nell'obeso può essere considerata come un indice della povertà di glicogeno e conseguentemente della ricchezza di grasso nel fegato; si potrebbe quindi ammettere che la spiccata azione del lipoitrin dipenda dal fatto che più grandi quantità di grasso subiscano una distruzione intraepatica per un processo non passante per la formazione di corpi chetonici e non conducente alla glicogenesi. Ma per spiegare che, mentre manca una delle azioni del lipoitrin (diminuzione dei grassi circolanti, maggiore assorbimento da parte del fegato) è presente l'altra, si deve ammettere che il lipoitrin agisca con due diversi meccanismi; uno centrale con punto di attacco sui centri diencefalici e attraverso la stimolazione di questi e uno con punto di attacco diretto sulla cellula epatica, dei quali rispettivamente nell'obesità l'uno sarebbe indebolito o abolito, mentre l'altro sarebbe ancora conservato.

Non mi sembra vi siano dei punti di appoggio per una tale ipotesi, che appare evidentemente troppo artificiosa. D'altra parte il processo della distruzione intraepatica dei grassi che si svolge nei normali per opera del lipoitrin è, secondo Raab, necessario sopratutto alla regolazione termica; il che trova una conferma nelle ricerche sulla funzione di regolazione termica dell'ipofisi (ipotermia degli animali ipofisectomizzati, inalzamento della temperatura per trattamento con preparati ipofisari; Cushing, Hashimoto) e nella impedita azione del lipoitrin per l'influenza di antipiretici a punto di attacco centrale (Raab); d'altra parte è conosciuta in base ad antiche osservazioni cliniche l'ipotermia nella distrofia adiposo-genitale (Frankl-Hochwart, Cushing, Falta e Bernstein). Se dunque si ammette che nell'obeso avvenga una distruzione intraepatica di maggiori quantità di grasso, servente sopratutto alla regolazione chimica del calore, si trova, in contrasto con questa ammissione,

la tendenza in esso alla ipotermia. Perciò sembra verosimile ritenere che nella obesità questi processi seguono una via diversa da quella ammessa da Raab nel normale. Io ricordo qui che la iperchetonemia degli obesi si osserva solo se questi sono sottoposti a speciali condizioni di ricerche (dieta priva di idrati di carbonio, carico di grassi); altrimenti la chetonemia a digiuno appare normale; dunque l'insufficienza delle riserve glicogeniche si manifesta solo in condizioni di massimo sforzo; ma in condizioni normali esse sono tuttavia sufficienti ad impedire una iperchetonemia; si deve perciò pensare che esista un fine meccanismo di regolazione che operi questa specie di compenso ed anche fa sì che le riserve glicogeniche non si esauriscano ulteriormente e progressivamente, giacchè mai a digiuno in soggetti obesi, precedentemente tenuti in condizioni di alimentazione normale, si riscontra una iperchetonemia. Si può ammettere che il rallentato metabolismo generale dell'obeso agisca diminuendo i processi del ricambio (vedi sopra le ricordate ricerche sugli animali ibernanti) e, pur essendo l'organismo, probabilmente costretto, a causa della insufficiente capacità di formare glicogeno dagli idrati di carbonio, ad attaccare i grassi per formare da questi extra-zucchero, il processo si svolga così lentamente che sia possibile una formazione di glicogeno dai grassi capace di regolare automaticamente la formazione di corpi chetonici. Questo fine processo di regolazione viene da noi turbato artificialmente con un impoverimento ulteriore delle riserve glicogeniche e carico di grasso; in tali condizioni l'organismo è spinto ad una più vivace distruzione di grassi e si ha una maggiore formazione di corpi chetonici. Il preparato ipofisario iniettato tenderebbe a riportare alla norma i processi distruttivi a carico dei grassi, resi artificialmente più vivaci dalle condizioni sperimentali da noi poste. Ci sembra verosimile ammettere che ciò sia dovuto all'azione di una frazione insulotropa in esso contenuta (vedi precedentemente le ricerche di Steppuhn); nello stesso preparato esisterebbe una frazione ad azione antagonista con il lipoitrin. L'antagonismo insulina-Pituitrin (lipoitrin) è stato già mostrato da Raab; Kugelmann ha visto che la iperchetonemia degli obesi scompare per contemporanea somministrazione di insulina. Piccole dosi di insulina per la loro azione arricchente il glicogeno epatico causano in pari tempo una diminuzione di grassi nel fegato (Frank, Hartmann e Nothmann, Lombroso, Hepner e Wagner). I lavori di Lombroso hanno mostrato che l'insulina regola nello stesso tempo il ricambio degli idrati di carbonio e del grasso, Laufberger pensa che l'insulina diminuisca il tumultuario consumo di proteine e di grassi che si ha nel diabete grave (Laufberger, Geelmuyden, Ascoli, Silvestri e Marino, Condorelli, Bufano) e giunge fino ad ammettere che l'insulina permetta anche la formazione dello zucchero dai grassi.

Noi dunque ammetteremmo in accordo con le ricerche di Steppuhn che nel preparato ipofisario contenente lipoitrin, esista anche una frazione insulotropa, ad azione antagonista con il lipoitrin, la quale determina una regolazione della distruzione dei grassi; nelle condizioni speciali in cui noi mettiamo l'organismo obeso per determinare una iperchetonemia la frazione insulotropa ristabilirebbe l'equilibrio aumentando le riserve glicogeniche da noi artificialmente spinte ad un maggiore esaurimento. (Noi sappiamo che *piccole* quantità d'insulina agiscono aumentando la riserva glicogenica del fegato). D'altra parte si potrebbe anche ammettere che nell'obe-

sità, in cui manca l'azione normale del lipoitrin, si renda più evidente quella della frazione antagonista insulotropa.

È da domandarsi se anche fisiologicamente l'ipofisi possa agire nell'obeso per mezzo del suo ormone insulotropo limitando quella tendenza all'esaurimento delle riserve glicogeniche che sembra propria dell'organismo obeso; naturalmente in condizioni fisiologiche l'ipofisi agisce sul ricambio tanto con il suo ormone pancreotropo che con quello controinsulare; non abbiamo alcuna ragione di ammettere che nell'obesità questo equilibrio sia rotto a favore di una maggiore azione insulotropa (avvicinandoci così alla teoria dell'iperinsulinismo di Falta); anzi al contrario, giacchè anche dalle nostre ricerche risulta che l'individuo obeso ha una minore disponibilità di glicogeno; ma poichè la iperchetonemia compare solo quando si richieda un massimo sforzo dalle riserve glicogeniche, si deve pure ammettere che esistano delle condizioni per cui l'insufficienza di queste è solo relativa e non è progressiva; una influenza al mantenimento di questo stato di equilibrio potrebbe essere rappresentata dalla conservazione della funzione insulotropa e si potrebbe vedere nella rapida ed intensa azione del preparato ipofisario anteriore (o posteriore), riducente completamente la intensa iperchetonemia provocata, un indice della capacità dell'organismo a mantenere un equilibrio, per cui non si giunge progressivamente a un completo esaurimento delle riserve glicogeniche e ad un vero stato di chetosi.

Va tuttavia ricordato, contro l'ipotesi su ammessa, che in una numerosa serie di ricerche si è visto seguire iperglicemia a iniezione di Pituitrin (Borchardt, Partos e Katz Klein, Götsch, Cushing e Jacobsen, Franchini, ecc.). D'altra parte però Falta e Bernstein nei conigli con grandi dosi di Pituitrin non osservarono mai glicosuria, Falta e Pristley pure nei conigli mai iperglicemia, Dresel dopo breve e piccola ascesa una leggera diminuzione, Stenström nessuna modificazione, Burn a volte un aumento, a volte un abbassamento della glicemia. Questa discordanza di risultati potrebbe essere spiegata dal fatto che nei preparati di cui si sono serviti i diversi autori erano presenti in diversa concentrazione le frazioni iper- o ipoglicemizzanti. Non ci risulta che con preparati anteriori contenenti lipoitrin sia stata determinata una iperglicemia; lo studio dell'azione del preparato acquoso anteriore, secondo Raab e Kerschbaum, sulla glicemia potrebbe evidentemente fornire qualche chiarimento al problema suesposto.

2) Ricerche sull'azione del lipoitrin

(preparato acquoso anteriore secondo Raab e Kerschbaum).

A) *Ricerche di controllo.*

α) *Ricerche in soggetti normali con carico di grasso e iniezione di lipoitrin.*

Ordine delle ricerche per quanto riguarda la preparazione dei soggetti e la determinazione delle curve lipemiche come nel gruppo precedente (metodo usato: Bang).

Per quanto concerne i corpi chetonici sono state determinate separatamente l'acetone e l'acido diaceto-acetico, calcolati insieme come acetone, e l'acido β-ossibutirrico. Perciò ci siamo serviti del metodo di Engfeldt. Per

poter meglio seguire l'andamento dei corpi chetonici le determinazioni sono state fatte a digiuno, dopo un'ora, dopo tre e dopo quattro ore dal carico di grasso. Anche in queste ricerche per ogni caso in una seconda esperienza è stato dato carico di grasso e iniezione di lipoitrin (cmc. 4 uguale gr. otto di ghiandola fresca).

Per quanto concerne l'azione del lipoitrin sui grassi nel sangue questa si è mostrata presente in tutti i casi sebbene un po' più debole che quella del pituisan (verosimilmente perchè in questo il lipoitrin è contenuto in più alte dosi). Per quanto concerne l'azione sui corpi chetonici si ha per lo più una leggera diminuzione; l'azione tuttavia appare più debole e incostante. Verosimilmente ciò è dovuta sia al minore contenuto di lipoitrin nel preparato usato, che è perciò a volte incapace di impedire l'aumento determinato dalla contemporanea somministrazione di olio, sia forse dalla presenza nell'estratto anteriore di una piccola frazione di orophisin, il che potrebbe spiegare il leggero aumento osservato in un caso.

Per potere più chiaramente studiare l'azione del lipoitrin sui corpi chetonici abbiamo perciò esaminato anche l'azione di questo sulla chetonemia, senza dare contemporaneamente carico di grasso.

b) *Ricerche sull'azione del lipoitrin sui corpi chetonici nei normali (senza carico di olio).*

Soggetti tenuti la sera precedente ad un pasto privo di idrati di carbonio. Determinazione al mattino a digiuno dei corpi chetonici (metodo Engfeldt); iniezione di lipoitrin (stessa quantità che nel gruppo precedente); determinazione dei corpi chetonici nel sangue dopo una, due, tre ore dalla iniezione del preparato. Si constata in questo gruppo regolarmente una leggera diminuzione dei corpi chetonici (vedi tabelle 3-4).

B) *Ricerche negli obesi.*

Ordine delle ricerche e metodo usato come nelle ricerche di controllo gruppo a (v. tabella 5).

Ad eccezione del caso n. 9 in cui si ebbe un leggero aumento della chetonemia dopo iniezione del lipoitrin, i risultati negli altri due casi si possono considerare perfettamente identici a quelli forniti dalla iniezione di pituisan.

È stata precedentemente discussa la interpretazione da darsi a questi risultati.

In conclusione su 9 casi di obesità in 7 si ha una azione del lipoitrin sui grassi del sangue fortemente diminuita o del tutto mancante, in otto il lipoitrin determina una diminuzione assoluta o relativa dei corpi chetonici del sangue, che in 6 casi è chiaramente superiore al normale.

C) *Ricerche sull'azione dell'orophisin.*

Nella impossibilità di ottenere un estratto puro, secondo Anselmino e Hoffmann, sterilizzato e perciò iniettabile nell'uomo, ho impiegato un preparato anteriore facilmente reperibile in commercio (Praephyson Promonta) la cui azione, aumentante i corpi chetonici, è stata dimostrata da Boenheim e Heimann nei ratti; l'ordine delle ricerche, sia nei soggetti normali che negli obesi è stato il seguente: La sera prima della ricerca dieta priva di idrati di carbonio;

TABELLA III. — *Azione del lipoitrin nei normali sui grassi e corpi chetonici del sangue.*

Numero	Età	Sesso	Peso	Grassi Corpi Cheton. a dig. millig. %		Ore di ricerche 1	2	3	4	Somme delle differ. del livello iniziale	Differenza tra le due somme	Note cliniche
1	15	m.	50	Gr. 77	Olio ccm. 100	Gr. 73	Gr. 75	Gr. 91	Gr 77	Gr. + 8	Gr. — 15	
				Acet. 0.768		Acet. 2.048		Acet. 2.048	Acet. 2.048	Acet. + 3.840		
				Acido β-oss. 7.5		Acido β-oss. 8.8		Acido β-oss. 8.8	Acido β-oss. 8	Acido β-oss. + 2.10	Acel. — 0.150	
1ª				Gr. 74	Olio ccm. 100	Gr. 64	Gr. 67.7	Gr. 74	Gr. 84	Gr. + 7	Acico β-oss. + 3.4	
				Acet. 0.768	+ Lip. ccm. 4	Acet. 1.792		Acet. 2.40	Acet. 2.056	Acet. + 3.994		
				Acido β-oss. 7.5		Acido β-oss. 9		Acido β-oss. 9	Acido β-oss. 10	Acido β oss. + 5.5		
2	35	f.	55	Gr. 87	Olio ccm. 100	Gr. 96	Gr. 90	Gr. 94	Gr. 106	Gr. + 38	Gr. — 53	
				Acet. 0,75		Acet. 1.270		Acet. 3.84	Acet. 4.096	Acet. + 8.981		Angina tonsillare guarita al momento dall'esame)
				Acido β-oss. 12,5		Acido β-oss. 13.2		Acido β-oss. 15	Acidoβ-oss. 15	Acido β-oss. + 5.70	Acet. + 4.943	
2ª				Gr. 70	Olio ccm. 100	Gr. 69	—	Gr. 53	Gr. 74	Gr. + 75	Acido β-oss. + 3.8	
				Acet. 2.048	+ Lip. ccm. 4	Acet. 3.062		Acet. 2.56	Acet. 4.56	Acet. + 4.038		
				Acido β-oss. 7.5		Acido β-oss. 10		Acido β-oss. 10	Acido β-oss. 12	Acido β-oss. + 9.5		
3	50	»	55	Gr. 66	Olio ccm. 100	Gr. 74	Gr. 80	Gr. 92	Gr. 70	Gr. + 52	Gr. — 17	
				Acet. 1.024		Acet. 2.048		Acet. 2.83	Acet. 3.58	Acet. + 5.386		
				Acido β oss. 8,7		Acido β-oss. 10.6		Acido β-oss. 11.5	Acido β-oss. 12.5	Acido β-oss. + 8.51	Acet. — 1.536	Poliartrite cronica.
3ª				Gr. 56	Olio ccm. 100	Gr. 55	Gr. 60	Gr. 74	Gr. 69	Gr. + 35	Acido β-oss. — 0.80	
				Acet. 0.768	+ Lip. ccm. 4	Acet. 1.024		Acet. 2.565	Acet. 2.565	Acet. + 3.850	Gr. — 19	
				Acido β-oss. 6.2		Acido β-oss. 7.5		Acido β-oss. 10.2	Acido β-oss. 8.7	Acido β-oss. + 7.7	Acet. + 2.340	
	60	»	60	Gr. 80	Olio ccm. 100	Gr. 79	Gr. 100	Gr. 103	Gr. 90	Gr. + 51		Poliartrite cronica. Enfisema polm.
				Acet. 0.768		Acet. 1.024		Acet. 1.024	Acet. 1.28	Acet. + 0.772	Acido β-oss. + 3.70	
				Acido β-oss. 7.5		Acido β-oss. 8.1		Acico β-oss. 8.2	Acido β-oss. 8	Acido β-oss. + 1.180		

TABELLE III E IV. — *Soggetti normali, azione del Lipoitrin sui grassi e corpi chetonici del sangue.*

Numero	Età	Sesso	Peso		Grassi corpi chetonici a digiuno		1	2	3	4	Somme	Differenza	Note cliniche
4 a	60	f.	60		Gr. 70	Olio cc. 100	G 77	75	Gr. 90	Gr. 70	Gr. + :2	—	
						Lip. cc. 4							
					Acet. 0.768		Ac. 1 :20		Ac. 2.C48	Acet. 2.048	Acet. + 3.112	—	
					Acido β-oss. 7,5		Acido β-oss. 9		Acido β-oss. 9	Ac. βoss. 10	Acido β-oss. + 5.5	—	
5	50	m.	55	-	—		—	—	—	—	—	—	
					Acetone 0,912	Olio cc. 100	Ac. 1.23		Ac. 1.23	Ac. 1.28	Ac. 1.004	Ac. — 0.?0	
					Ac. β-oss. 12		Acido β-oss. 11.2		Acido βoss. 12	Ac. β-oss. 11.2	Acipo β-oss. 1.60		
5 a					—	Olio cc. 100	—	—		—	—		
					Ac. 0,768	+ Lip. cc. 4	Ac. 1.042		Ac. 1.042	Ac. 0.?22	Ac. 0702	Ac. Boss. — 1.62	
					Acido β-oss. 8.9		Acido β-oss. 8.7		Acido β-oss. 8.7	Ac. β-oss, 8,7	Acido β-oss. 0002		

Azione del lipoitrin sui corpi chetonici a digiuno (senza carico di olio).

Numero	Età	Sesso	Peso		Grassi corpi chetonici a digiuno		1	2	3	4	Somme	Differenza	Note cliniche
1	50	m.	60	—	—	—	—	—	—	—	—		1) Ernia ingu nale
					Ac. 1.024		Ac. 1.024	0.768	Ac. 0.768		— 0.512		
					Acido β-oss 8,7		Acido β-oss. 6.2	6.2	Acido β-oss. 6.2		= 7 5		
2	45	»	60		Acet. 0.760		Ac. 0.760	0.512	Ac. 0.512		= 0.496		2) Dolori intercostali a tipo nevralgico.
					Ac. β-oss. 12.6		Acido β-oss. 12	12.2	Acido β-oss. 12		—		
3	50	f-	50		Acet. 1.024		Ac. 0 768	0.768	Ac. 0.860		— 0.420		—
					Acido β-oss. 8.7		Acido β-oss. 8.7	8	Acido β-oss. 8		—		

TABELLA V. — *Azione del Lipoitrin negli obesi sui grassi e corpi chetonici del sangue.*

Numero	Sesso	Età	Peso kg.	Altezza	Grassi Corpi Cheton. a dig. milligr. %		Ore di ricerche 1	2	3	4	Somme delle differenze dal livello iniziale	Differenza tra le due somme	Note cliniche
1 (7	f.	53	92	1.50	Gr. 80	Olio gr. 100	Gr. 79	Gr. 114	Gr. 103	Gr. 92	Cr. + 68		
					Acet. 1.79		Acet. 2.296	Acet. 2.256		Acet. 5.12	Acet. 4.302	Gr. + 8	
					Acido β-oss. 4.5		Acido β-oss. 15.75	Acido β-oss. 15		Acido β-oss. 15	Acido β-oss. 32.75		
(7	»	»	»		Gr. 68	Olio gr. 100	Gr. 78	Gr. 78	Gr. 95	Gr. 97	Gr. + 76	Acet. — 3.6 0	
					Acet. 1.024	Lip. ccm. 4	Acet. 1.536	Acet. 1.204		Acet. 1.024	Acet. + 0.692	Acido β-oss. — 17.8	
					Acido β-oss. 7.5		Acido β-oss. 11.12	Acido β-oss. 25		Acido β-oss. 2.05	Acido β-oss. + 15.67		
2 (8	m.	14	65	1.45	Gr. 76	Olio ccm. 100	Gr. 66	Gr. 71	Gr. 92	Gr. 88	Gr. + 13		Distrofia adiposogenitale
					Acet. 1.240		Acet. 2.534	Acet. 2.56		Acet. 2.56	Acet. + 3.934		
					Acido β-oss. 2.5		Acido β-oss. 5	Acido β-oss. 6.3		Acido β-oss. 6.3	Acido β-oss. + 10.1		
8 a	»	»	»		Gr. 67	Olio ccm. 100	Gr. 65	Gr. 74	Gr. 80	Gr. 67	Gr. + 18	Gr. + 5	
					Acet. 1.53	Lip. ccm. 4	Acet. 2.294	Acet. 2.573		Acet. 2.048	Acet. + 2.325	Acet. — 1.609	
					Acido β-oss. 8.12		Acido β-oss. 8.6	Acido β-oss. 10		Acido β-oss. 7.5	Acido β-oss. + 1.74	Acido β-css. — 8.186	
3 (9	f.	62	62	1.52	Gr. 70	Olio ccm. 100	Gr. 80	Gr. 75	Gr. 70	Gr. 72	Gr. + 17		
					Acet. 1.024		Acet. 1.536	Acet. 1.79		Acet. 3.07	Acet. + 3.324		
					Acido β-oss. 11.2		Acido β-oss. 11.5	Acido β-oss. 11.5		Acido β-oss. 15	Acido β-oss. 4.4	Gr. — 17	
9 a	»	»	»		Gr. 60	Olio ccm. 100	Gr. 65	Gr. 60	Gr. 55	Gr. 60	Gr. 0	Acet. + 1.303	
					Acet. 0.768	Lip. ccm. 4	Acet. 1.536	Acet. 2.575		Acet. 2.820	Acet. + 4.627		
					Acido β-oss. 7.5		Acido β-oss. 10	Acido β-oss. 12.5		Acido β-oss. 12.5	Acido β-oss. + 12.5	Acido β-oss. + 8.10	

la mattina seguente a digiuno prima determinazione dei corpi chetonici, immediatamente dopo iniezione intramuscolare di Praephyson (2 cmc.); determinazioni successive dopo una, due, tre ore. Trattandosi di ricerche sull'uomo, per ragioni evidenti la curva non è stata seguìta ulteriormente con successive determinazioni, ma poichè tanto dalle ricerche di Anselmino e Hoffmann con il loro estratto, quando da quelle di Boenheim e Heimann con il Praephison i valori più alti si riscontrano alla seconda, terza ora, ci sembra che l'ordine da noi eseguito sia sufficiente per avere una chiara idea sull'azione del preparato.

1) *Ricerche di controllo.*

Soggetti sani o con leggere affezioni. Ordine delle ricerche vedi sopra, metodo usato: Engfeldt (acetone e acido diaceto-acetico determinati insieme, acido β-ossibutirrico in una seconda distillazione). In tutti i casi si nota un forte aumento dei corpi chetonici dopo l'iniezione di Praephyson già evidente dopo un'ora, massimo dopo tre ore; i valori ottenuti alla terza ora sono all'incirca due, tre volte più grandi di quelli iniziali; in media si ha un aumento di 4,82 mg. % per acetone e acido diaceto-acetico di 13,75 per l'acido β-ossibutirrico. Si conclude dunque che anche nell'uomo il preparato Praephyson agisce, per il suo contenuto in orophisin, aumentando regolarmente e costantemente per più ore i corpi chetonici nel sangue (vedi tab. VI; grafica n. 3).

2) *Ricerche negli obesi.*

I valori a digiuno si presentano un poco più elevati; tuttavia ad eccezione del caso n. 1 sempre compresi nei limiti normali. Dopo un'ora in un caso si osserva una diminuzione, in uno nessun mutamento, in tre un aumento. Nelle ore successive ad eccezione del caso n. 1 in cui si ha un ritorno al valore iniziale a digiuno alla terza ora, si osserva in tutti gli altri un regolare aumento. Tuttavia ad eccezione del caso n. 5, che ha un decorso perfettamente paragonabile al normale, si ha in media una minore salita dei valori dei corpi chetonici. Concludendo dunque per lo più (in tutti i casi ad eccezione di uno) si ha un minore aumento dei valori dei corpi chetonici e un decorso più pianeggiante del normale; si può così affermare che il Praephyson agisce negli obesi meno intensamente che nei normali (in media aumento dell'acetone 2,52, dell'acido β-ossibutirrico 7) (v. tab. 6, grafiche 3-4),

Per l'interpretazione di questi dati si deve brevemente ricordare quanto è noto sul modo di azione dell'orophysin. Per quanto concerne il punto di attacco dell'orophysin si hanno ancora scarse ricerche; tuttavia la inibizione della sua azione per antipiretici a punto di attacco centrale, parla per un meccanismo di azione cerebrale diencefalico; Winkler ha descritto casi di encefalite con acetonuria in cui si era potuto escludere che questa fosse da considerarsi sia da fame, sia da lesione della cellula epatica; perciò di origine centrale, dovuta cioè ad una stimolazione del centro del cervello intermedio; nello stesso senso parlano i lavori di Bix, Gerke. Le ricerche morfologiche (Cushing, Popa e Fiedling, Collin, Kylin, ecc.) hanno indicato le connessioni tra ipofisi e centri diencefalici e le vie che il secreto ipofisario segue per giungere direttamente alla stimolazione dei detti centri; l'ipofisi viene

TABELLA VI. — *Azione dell'orofisin (Praephison) nei normali e negli obesi sui corpi chetonici del sangue.*

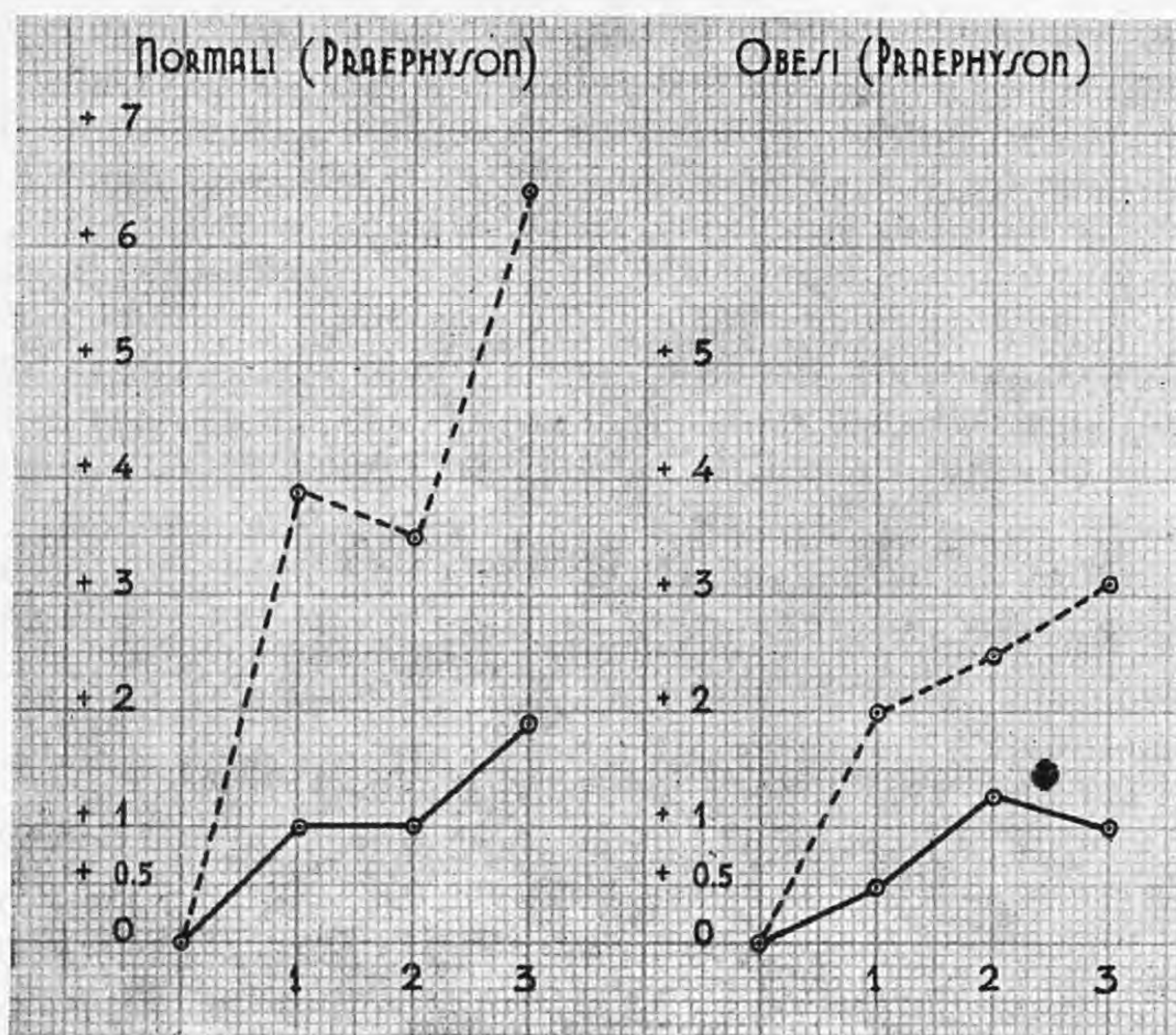
a) *Normali.*

Numero	Sesso	Età	Peso kg.	Altezza	Corpi chetonici a digiuno		Ore di ricerche 1	Ore di ricerche 2	Ore di ricerche 3	Somma	Note cliniche
1	m.	15			Acet. 0.512	Praephyson	Acet. 1.536	Acet. 1.79	Acet. 2.304	Acet. + 4.094	Vedi tabella 3, n. 1
					Acido β-oss. 5	cc. 2	Acido β-oss. 8.75	Acido β-oss. 9.37	Acido β-oss. 10.12	Acido β-oss. + 13.24	
2	f.	35	52		Acet. 1.024	»	Acet. 1.280	Acet. 1.280	Acet. 2.304	Acet. + 1.792	Vedi tabella 3, n. 2
					Acido β oss. 4.37		Acido β oss. 6.25	Acido β-oss. 5.62	Acido β-oss. 8.15	Acido β-oss. + 6.91	
3	»	48	59		Acet. 1.024		Acet. 2.816	Acet. 2.048	Acet. 3.09	Acet. + 4.882	
					Acido β-oss. 8.17		Acido β-oss. 14.37	Acido β-oss. 12	Acido β-oss. 19.27	Acido β-oss. + 21.3	
4	m.	49	78		Acet. 0.768		Acet. 2.250	Acet. 2.820	Acet. 3.25	Acet. + 6.016	
					Acido β-oss. 6.3		Acido β oss. 10	Acido β-oss. 11	Acido β-oss. 12.5	Acido β-oss. + 12.6	

b) *Obesi.*

Numero	Sesso	Età	Peso kg.	Altezza	Corpi chetonici a digiuno		Ore di ricerche 1	Ore di ricerche 2	Ore di ricerche 3	Somma	Note cliniche
1	f.	53	92	1.50	Acet. 2.816	»	Acet. 1.510	Acet. 2.816	Acet. 4.6	Acet. + 0.478	Vedi tabella 5, n. 1 (7)
					Acido β-oss. 6.87		Acido β- oss. 4.95	Acido β-oss. 5	Acido β oss. 15	Acido β-oss. + 4.34	
2	m.	14	65	1.45	Acet. 1.024	»	Acet. 2.048	Acet. 2.078	Acet. 1.53	Acet. + 3.584	Vedi tabella 5, n. 2 (8
					Acido β-oss. 7.5		Acido β oss. 8.75	Ac'do β-oss. 8.125	Acido β-oss. 5.04	Acido β oss. — 0.585	
3	»				Acet. 1.27		Acet. 1.27	Acet. 0.288	Acet. 1.024	Acet. + 1.364	
					Acido β-oss. 7.5		Acido β-oss. 8	Acido β-oss. 11.25	Acido β-oss. 8	Acido β-oss. + 4.75	
4	»	60	96	1.50	Acet. 0.768	»	Acet. 1.280	Acet. 1.782	Acet. 2.048	Acet. + 2.406	Obesità, artrite cronica
					Acido β-oss. 6.2		Acido β-oss. 8.12	Acido β-oss. 9.37	Acido β oss. 9.37	Acido β-oss. + 8.26	
5	f.				Acet. 1.03		Acet. 2.61	Acet. 2.575	Acet. 2.81	Acet. + 4.905	Vedi tabella 2. n. 2
					Acido β-oss. 8.7		Acido β oss. 1.62	Acido β oss. 15	Acido β-oss. 15	Acido β-oss. + 5.52	

oggi considerata unitamente con i centri della regione diencefalica come costituente il sistema neuro-ipofisario (Pende, Biedl, Collin, Di Guglielmo, ecc.).

Per quanto riguarda il modo di agire del lipoitrin noi sappiamo dalle ricerche di Raab che esso agisce in piccolissime dosi se iniettato direttamente nel terzo ventricolo; che ivi è stato trovato presente in alta concentrazione. La sua azione viene annullata da lesioni del tuber cinereum, da paralisi farmacologica dei centri mesencefalici del ricambio (per azione del piramidone antipirina acido acetil-salicilico), da sezione del midollo cervicale, dalla sezione dello splancnico e dalla paralisi del simpatico ottenuta con l'ergotamina.

GRAFICA 3. GRAFICA 4.

Sulle ascisse: corpi chetonici in milligr. %.
Sulle ordinate: ore di ricerca.
- - - - - acido βossibutirrico.
——— acetone acido diacetoacetico.

L'aumento del grasso del fegato per opera di un estratto acquoso dell'ipofisi anteriore manca dopo sezione dello splancnico (Steppuhn); Wertheimer trovò nel cane dopo sezione del midollo cervicale all'altezza della 6ª-7ª vertebra toracica la mancanza di accumulo di grasso nel fegato determinato negli animali normali dalla florizina. Con la puntura diabetogena del pavimento del quarto ventricolo si ha anche un aumento dei grassi nel fegato, una mobilizzazione del grasso dalla periferia; il « Zuckerstich » è ugualmente un « Fettstich » (Berlin); dopo sezione dei nervi splacnici l'antagonismo grassi glicogeno nel fegato scompare (Berlin). Tutte queste ricerche mostrano che la regolazione del ricambio dei grassi si opera attraverso la stimolazione dei

centri diencefalici per mezzo di adeguati stimoli forniti da sostanze ipofisarie.

Anche le ricerche di Lucke per quanto concerne il modo di azione del suo ormone contro-insulare conducono ad ammettere analoghe modalità. Si può dunque ritenere, benchè le dirette ricerche sono ancora poco numerose, che anche l'Orophysin agisce attraverso l'eccitazione dei centri della regione diencefalica.

Il reperto dunque di una diminuita azione dell'Orofysin concorda con quello di una diminuita o mancante azione del lipoitrin e come questo indica una minore capacità di risposta dei centri mesencefalici. È da notare che la diminuzione dell'effetto dell'Orophysin fu massima e praticamente quasi mancante nel caso n. 2 della tabella 5 che appare chiaramente un caso di obesità cerebrale e in cui i tentativi di terapia ipofisaria con alte dosi di Lipoitrin e Orophysin furono completamente inefficaci. Facciamo presente tuttavia che mentre per il lipoitrin si constata per lo più una completa mancanza di reazione nell'obesità, per quanto riguarda l'Orophysin si osserva in genere solo una diminuzione rispetto alla forte azione esercitata nei normali. Conseguenza di questo minore effetto dell'Orophysin è una minore distruzione intraepatica dei grassi. Il fegato che appare debba essere più ricco di grasso per la diminuzione delle sue riserve glicogeniche; lo è anche per la diminuita capacità di attaccare i grassi indicata dal minore effetto dell'Orophysin.

Conclusioni.

Sono stati esaminati 14 casi normali e 11 soggetti obesi.

Riassumendo brevemente dai risultati delle ricerche fin qui esposte è stato dimostrato:

1) Per quanto concerne i grassi nel sangue:

a) negli obesi si ha una minore ascesa della lipemia alimentare dopo carico di grasso (100 gr. di olio di oliva per os);

b) una diminuzione o mancanza della reazione normale al Lipoitrin.

Ambedue questi risultati concordano pienamente con quelli già ottenuti da Raab.

2) Per quanto concerne i corpi chetonici:

a) nei normali si osserva una regolare e leggera ascesa dei valori dei corpi chetonici per lo più solo dopo quattro ore dalla somministrazione orale di olio; una leggera diminuzione di essi per azione del lipoitrin (ciò in accordo con le ricerche di Raab, Leiner, ecc. negli animali); una forte azione aumentante i corpi chetonici per opera dell'Orophysin (preparato iniettato: Praephyson);

b) negli obesi: un forte e rapido aumento dei corpi chetonici già dopo un'ora dal carico di grasso e massimo alla terza e quarta ora.

Questo è completamente impedito o fortemente diminuito se contemporaneamente si iniettano dosi elevate di lipoitrin; spesso si osserva una leggera diminuzione assoluta dal valore iniziale a digiuno per azione del lipoitrin e contemporaneo carico di olio; la differenza tra il forte aumento nella ricerca in cui è stato dato solo carico di grasso e la leggera diminuzione assoluta nella ricerca in cui, oltre il carico di grasso, è stato iniettato lipoitrin mostra la forte azione diminuente i corpi chetonici esercitata dal lipoitrin negli obesi.

L'azione aumentante i corpi chetonici nel sangue dell'Orophysin è presente anche negli obesi, ma notevolmente più debole che nei normali.

Ho già esposto le ragioni per cui si deve ritenere che la minore ascesa e il decorso pianeggiante dalla curva lipemica alimentare siano conseguenza di un maggiore apporto di grasso ai depositi periferici, di una « lipofilia tissurale » nel senso di Bergmann.

A base di questo modo di vedere è anche la concezione del tessuto grasso, non come deposito passivo, ma come organo attivo capace di prendere attivamente i materiali nutritizi, trasformarli, accumularli come grasso, e tenere questo più o meno solidamente fissato nella cellula. Le ricerche già antiche di Rosenfeld e v. Gierke e quelle più recenti di Wertheimer e Hoffmann hanno mostrato che la cellula grassa è anche capace di formare glicogeno dagli idrati di carbonio, di trasformare gli idrati di carbonio in grasso (Chaveau, Schulze). I processi che si svolgono nel tessuto grasso appaiono sottoposti a una regolazione nervosa; Wertheimer dopo sezione dello sciatico osservò un accumulo di grasso nella gamba dello stesso lato e le recenti ricerche di Hausberger mostrano che la cellula grassosa va considerata sottoposta ad una specie di tono da parte del sistema nervoso che regola l'accumulo in esso di grasso. In base a queste ricerche sono ancora meglio comprensibili i risultati di Raab e miei che hanno mostrato una mancante azione del lipoitrin nella obesità (e una più spiccata azione nella magrezza endogena). La mancanza di risposta dei centri diencefalici allo adeguato stimolo lipoitrinico causa nell'obesità un minore assorbimento di grassi da parte del fegato, perciò una minore quantità di essi è sottoposta ai processi di distruzione ed una maggiore si accumula nei depositi.

Ma, malgrado l'apporto minore di grasso al fegato negli obesi, si osserva in essi una forte iperchetonemia, quando siano stati sottoposti la sera precedente alla ricerca ad una dieta priva di idrati di carbonio e successivamente a un forte carico di grasso. Dunque la iperchetonemia non è o per lo meno non è solamente esogena; essa non si verifica perchè una maggiore quantità di grasso viene portata al fegato; al contrario la quantità di grasso che giunge al fegato è minore che normalmente; nell'apporto esogeno di grasso al fegato noi non dobbiamo vedere, per così dire, che l'ultima spinta necessaria all'apparizione della iperchetonemia; la causa fondamentale deve essere preesistente e secondo il nostro modo di vedere è rappresentata, come ha già ammesso Kugelmann, da una diminuzione della riserva glicogenica.

Secondo Kugelmann il disturbo essenziale per la patogenesi dell'obesità è da ricercarsi in una incapacità di trasformare in glicogeno gli idrati di carbonio; questi, non trasformati ed accumulati come glicogeno, vengono veicolati verso i depositi di grasso ed ivi accumulati come grasso.

Dalle nostre ricerche risulta inoltre che anche i grassi vengono in più grandi quantità veicolati direttamente ai depositi periferici e sottratti così alla combustione epatica.

Va tuttavia notato che la comparsa della iperchetonemia non si osserva che nelle speciali condizioni sperimentali in cui noi ci siamo messi; le riserve glicogeniche sono sufficienti a impedire la comparsa della iperchetonemia in condizioni di alimentazione normale e anche dopo solo carenza di idrati di carbonio di breve durata; deve dunque esistere un fine meccanismo di rego-

lazione che fa sì che le riserve di glicogeno non si esauriscano mai completamente e non si giunge mai ad un vero stato di chetosi.

Il rallentamento generale del metabolismo nell'obeso, al quale concorrono anche la mancanza di azione o la diminuita azione degli ormoni ipofisari regolanti il ricambio dei grassi, può forse intervenire favorevolmente riducendo i disturbi del ricambio intermedio; in altre parole si può ammettere che, pur essendo l'organismo costretto a formare extra-zucchero dai grassi, i processi si svolgono così lentamente e in così piccola misura che in condizioni di alimentazione normale non appare una iperchetonemia. Solo se noi artificialmente determiniamo un maggiore esaurimento delle riserve glicogeniche i processi di distruzione dei grassi si svolgono più vivacemente per la necessità di provvedere l'organismo di glicogeno e si ha iperchetonemia, la cui comparsa però è impedita dall'azione del preparato contenente lipoitrin probabilmente per la presenza in esso di una frazione pancreatropa.

La diminuita azione dell'Orophysin conduce nell'obeso ad una diminuita distruzione di grassi.

La mancanza di azione del lipoitrin e la diminuita azione dell'Orophysin possono farci comprendere gli scarsi risultati ottenuti con la terapia ipofisaria. La causa principale dell'insuccesso di questa terapia va ricercata sopratutto nella mancanza della normale azione del lipoitrin, giacchè l'azione dell'Orophysin è nell'obeso diminuita, ma tuttavia sempre presente.

Ricordo qui che in uno dei nostri casi in cui la reazione al lipoitrin sui grassi era normale (caso n. 1 della tabella 2) si ebbe un forte effetto dimagrante di una terapia associata lipoitrin-orophisin, mentre la terapia tiroidea si era mostrata assolutamente inefficace. Si potrebbe dunque considerare come una indicazione a una terapia ipofisaria la eventuale (assai rara!) presenza di una normale reazione al lipoitrin; in tali casi la terapia dovrebbe essere condotta associando l'azione del lipoitrin che porta ad un maggiore assorbimento di grassi nel fegato e li prepara forse alla ulteriore combustione, a quella dell'orophisin che ne opera la combustione.

RIASSUNTO.

Nell'obesità si osserva una minore ascesa della lipemia alimentare, espressione di una aumentata lipofilia tissurale; si può determinare una iperchetonemia alimentare, dovuta ad un impoverimento delle riserve glicogeniche. Queste tuttavia sono sempre sufficienti ad impedire la comparsa dell'iperchetonemia in condizione di alimentazione normale; deve dunque esistere un meccanismo di regolazione che limita le azioni tendenti ad esaurire le riserve glicogeniche ed evita l'apparizione di un vero stato di chetosi. A questo potrebbe forse concorrere l'ipofisi mediante sostanze insulotrope.

Le sostanze ipofisarie lipoitrin e orophisin, verosimilmente per una minore o mancante capacità di risposta dei centri diencefalici si mostrano nell'obesità inattive o scarsamente attive sul ricambio dei grassi ed è così possibile un maggiore accumulo dei grassi nei depositi.

BIBLIOGRAFIA.

ALMAGIÀ u. EMBEDEN. Beitr. Chem. Physiol. u. Path., 6, 59, 1905.
ARNOLDI u. COLLAZZO. Zeit. Esperim. Med., 40, 1924.
ANSELMINO u. HOFFMANN. Klin. Wochschr., 1931, 2380.
ID. ID. Ibid., 1933, 1435.
ID. ID. Ibid., 1933, 1944.
ANSELMINO HEROLD u. HOFFMANN. Klin. Wochschr., 1933, 1245.
ASCOLI, SILVESTRI e MARINO. Problemi della nutriz., 1920.
BANG. Bioch. Zeitschr., 91, 111, 1918.
BERLIN. Zeitschr. f. d. Bes. experim. Med., B. 87, 1, 2, 1933.
BING u. HECKSLER. Bioch. Zeitsch., 149, 83, 90, 1924.
BERGMANN (VON) in OPPENHEIMER'S. *Handbuch d. Biochemie.* Bd. 7, 1927.
ID. *Funktionelle Pathologie*, Berlin. Springer, 193.
BIEDL. *Physiol. u. Path. der Hypophyse.* München Bergmann, 1922.
BIX. Wien. Klin. Wschr., 25, 1930
ID. Ibid., 22, 1932.
BLIX u. OHLIN. Sckand. Arch. Physiol., 51, 167, 1927.
BLOTNER. Arc. of int. med., 1935, 55, 121, 130.
BOEHNHEIM u. HEIMANN. Zeitsch. f. d. gesam. exp. Med., 83, 637, 1932.
BORCHARDT. Deut. Med. Wochschr. 1908, 946.
BORRUSO. Klin. Wochschr., 2, 783, 1935.
ID. Policlinico, Sez. Medica, 1935.
BRENTANO. Zeitsch. f. Klin. Med., 124, 237, 1933.
BUFANO. *La fisiopatologia della Lipemia.* Milano, 1929.
ID. *La Regolaz. vegetativa del fegato e del pancreas.* Roma, 1932.
ID. La Riforma Medica, 1927.
BURN a. LING. Journ. of Physiol., 1930, 69.
BURN a LING. Journ. of Physiol., 1930, 69.
CAMUS et ROUSSY. Compts. Rend. Soc. Biol., Paris, 75, 628, 1913.
CANNAVÒ. Boll. Soc. Ital. Biologia Sperim., vol. V, fasc. 6, 1930.
ID. Ibid., vol. X, f. 3, 1935.
CANNAVÒ e CAPIZZI. Diagnostica e Tecnica di Labor., vol. VI, n. 3, 1935.
COLLIN. Arch. d. Morph., 1928, 281, 1.
COLLIP ANDERSON a. THOMSON. Lancet, 1933, VI, 347.
COOPE a. CHAMBERLAIN. Journ. of Physiol., 60, 69, 1925.
CONDORELLI. Annali di clinica terapeutica, 6, 2, 3, 1926.
CUSHING. *The Pituitary Body a. its Desorders.* Philadelphia a. London, 1912.
CUSHING a. GOETSCH. Amer. J. Physiol., 27, 61.
DI GUGLIELMO. *Le sindromi diencefalo ipofisarie.* Milano, 1928.
DINGMANSE u. FREUND. Cit. da RAAB.
DRESEL. Berlin Klin. Wochschr., 1921. 27, 779.
EMBDEN u. ISAAC. Heppe Seyler's, 2, 99, 297, 1917.
EMBDEN u. LOEB. Ibid., 88, 246, 1913.
EMBEDEN u. MARX. Hoffmeister's Beitr., 11, 318, 1908
EITEL LÖHR u. LÖSER. Arch. f. exp. Path., 173, 205, 1933.
ENGFELDT. Bioch. Zeit., 144, 1924.
EPSTEIN u. LAUDA. Arch. Int. Med., 30, 1922.
FALTA u. BERNSTEIN. Kongr. f. inn. Mediz., 1922, 536.
FALTA u. PRISTLEY. Berl. Klin. Woch., 1917, 47.
FEULING. Dtsch. Arch. Klin. Med., 176, 90, 1933.
FRANKL-HOCWART. 16 Intern. Med. Kongr., Budapest, 1909.
FRANCK-HARTMANN u. NOTHMANN. Klin. Wochs., 1925, 22.
GRAFE. Die Krankeiten des Stoffwechsels u. i. Behand., Berlin, 1931.
GRAFE u. DENEKE. Cit. in GRAFE.
GEELMUYDEN. Ergb. d. Physiol., 21, 1, 274, 1923.
GIERKE. Wien. Klin. Woch., 51, 1934.
HASHIMOTO. Arch. f. experm. Path., 101, 218, 1924.
HAUSBERGER. Klin. Wochschr., 77, 1935.

HEYDA. Cit. da RAAB.
HOUSSAY. Klin. Wschr., 1932, 1529.
HOUSSAY BIASOTTI u. RIETTI. C. r. Soc. Biol., Paris, 111, 479, 1932.
IUNGMANN u. SCHOELLER. Klin. Wochsch., 1932, 28, 1176.
JAKOBSTHAL. Cit. da LICHTWITZ.
KNAUER. Münch. Med. Wochschr., 1928, 41, 1750.
KYLIN. Klin. Wschr., 347, 1935.
KORNING. Cit. da RAAB.
KUGELMANN. Zeitsch. f. Klin. Med., 115, 454, 1931.
LAUFBERGER. Klin. Wschr., 1924.
LEINER. Zeitsch. f. exper. Med., 94, 84, 1934.
LEPPIEN. Ibid., 81, 728, 1932.
LICHTWITZ. *Klinische Chemie*. Berlin, 1930.
LOMBROSO. Ann. Clin. med., 121, 1922.
ID. Arch. intern. Physiol., 23, 321. 1924.
LUCKE. Klin. Wochschr., 1932, 1678.
ID. Zeitsch. Klin. Med., 122, 123, 1923.
MAGISTRIS. Endokrin., 11, 176, 1932.
ID. Wien. Klin. Wochschr., 29, 1933.
ID. Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 178, 15, 1935.
MANN u. MAGATH. Ergb. Physiol., 23, 212, 1924.
NISSEN. Acta Med. Scand., 73, 99, 1930.
OSHYMA. L. exp. Med., 64, 694, 1924.
PARTOS u. KATZ KLEIN. Zeitsch. f. d. ges. exp. Med., 24, 1925.
PASCHKIS. Zeitschr. Klin. Med., 125, 1933.
PASCHKIS u. BUTTU. Zeitschr. f. exper. Med., 123, 776, 1933.
PENDE. *Endocrinologia*. Milano, 1934.
POGGIO. *Le adiposità patologiche*. Genova, 1928.
POPA a. FIELDING. Lancet, 2, 238, 1930.
RAAB. Zeitsch. f. exp. Med., 49, 179, 1926.
ID. Ibid., 89, 588, 1933.
ID. Ibid., 94, 284, 1934.
ID. Klin. Wochschr., 8, 281, 285, 1934.
ID. Wien. Klin. Wochschr., 43, 1934.
RAAB u. KERSCHBAUM. Zeitsch. f. exp. Med., 90, 729, 1933.
RAPPAPORT. *Mikrochemie des Blutes*. Wien u. Leipzig, 1935.
RAPPER u. SMITH. Cit. da KUGELMANN.
STEPPUHN. Wien. Arch. f. inn. Med., 26, 87, 1934.
STEPPUHN, TIMOFEIVA u. LJUBOWZOVA. Cit. da RAAB.
WENDT. Ergb. d. inn. Med., 43, 213, 1932.
SCHULZE. Cit. da RAAB.
WERTHEIMER. Pflüger's Arch., 213, 280, 1926.
WINKLER. Zeitsch. f. Klin. Med., 122, 466, 1932.
ZORZOLI. Policlinico, Sez. Med., 1935, 7, 405.

Roma, 1936 - Stab. Tip. Armani di M. Courrier C. FRUGONI, dir. - A. POZZI, resp.

Anno XLIII Roma, 1° Aprile 1936 - XIV Num. 4.

"IL POLICLINICO"

SEZIONE MEDICA
fondata da GUIDO BACCELLI
diretta dal prof. CESARE FRUGONI
Clinico Medico di Roma.

SOMMARIO

LAVORI ORIGINALI

I.

Clinica Medica dell'Università di Vienna
Direttore: Prof. H. Eppinger.

Reparto di Medicina Interna dell'Alterversorgungsheim
della città di Vienna in Lainz
Direttore: Prof. Müller-Deham.

L'azione del " Lipoitrin „ sui corpi chetonici del sangue circolante nella magrezza endogena.

Dott. G. Borruso, doc. di Patologia spec. medica nella R. Università (Roma).
Dott. A. Ruggieri (Bari).

L'azione che il sistema ipofiso-diencefalico esercita sul ricambio dei grassi appare oggi più chiaramente comprensibile in base alle recenti acquisizioni sulla esistenza di sostanze ipofisarie, che regolano il metabolismo di questi.

Già Kestner e la sua scuola dimostrarono un aumento dell'azione specifico dinamica degli alimenti per iniezione di « prephison », ugualmente Liebesny con preparato di ipofisi anteriore constatò un aumento dell'azione specifico dinamico delle albumine che va generalmente di pari passo con un aumento del metabolismo basale; ma indicazioni più precise ci sembra siano fornite dalle ricerche, che hanno indicato l'esistenza e il meccanismo di azione di sostanze, elaborate dall'ipofisi anteriore, attive sul ricambio dei grassi sia direttamente, sia forse anche indirettamente attraverso modificazioni del ricambio degli idrati di carbonio; allo stato attuale delle nostre conoscenze sembra debbano tenersi distinte due diverse sostanze indicate con i nomi di Lipoitrin (Raab) e Ormone del ricambio dei grassi (Anselmino e Hoffmann) o Orofisin (Magistris).

Il Lipoitrin agisce diminuendo i grassi del sangue circolante (Raab) e aumentandone il contenuto nel fegato (Coope e Chamberlain, Oshima, Steppuhn, Timofeiewa e Lyubowzova, ecc.).

L'accumulo di grasso nel fegato per influenza di questo preparato ipofisario continua per alcune ore corrispondentemente alla durata dell'azione diminuente i grassi nel sangue; si deve perciò ammettere che il Lipoitrin aumenta l'assorbimento dei grassi da parte del fegato.

È stata dimostrata la presenza di Lipoitrin nella regione del tuber cinereum e nelle pareti del terzo ventricolo (Raab e Kerschbaum); la sua mancanza di azione per lesioni meccaniche nella regione del tuber cinereum, per paralisi farmacologica dei centri del cervello intermedio da antipiretici a punto di azione centrale (piramidone, antipirina, acido acetil-salicilico), per sezione del midollo cervicale, degli splancnici, per paralisi del simpatico con ergotamina (Raab), la completa mancanza dell'accumulo di grasso nel fegato, che in condizioni normali segue all'avvelenamento fluorizinico, dopo sezione del midollo all'altezza della VI, VII vertebra cervicale (Wertheimer).

Piccole dosi di Lipoitrin, inefficaci se somministrate per la via abituale, si mostrano intensamente attive per applicazione intracerebrale (Raab).

L'insieme di questi concordi risultati mostra che il Lipoitrin agisce attraverso la stimolazione dei centri diencefalici e lo stimolo segue le vie nervose, che passano per il tuber cinereum, il midollo cervicale, i nervi splancnici.

Per quanto riguarda l'azione sui corpi chetonici del sangue circolante fu constatata, contro ogni logica aspettativa, una leggera diminuzione per opera sia del Pituitrin (Raab), sia del Lipoitrin (preparato acquoso anteriore secondo Raab e Kerschbaum) negli animali da esperimento (Leiner) e nell'uomo (Borruso).

D'altra parte Burn e Ling e successivamente Houssay e la sua scuola poterono determinare una chetonuria con estratti acquosi di ipofisi anteriore.

Anselmino e Hoffmann nel 1931 indicarono con il nome di « ormone del ricambio dei grassi » una sostanza che agisce aumentando il contenuto di corpi chetonici nel sangue, specie l'acido β-ossibutirrico, con raggiungimento del massimo della chetonemia alla 2ª e 3ª ora; dopo carico alimentare di grasso e nella fame questa sostanza si lascia isolare anche nel sangue.

Ad analoghi risultati giunse Magistris che indicò detta sostanza con il nome di « Orofisin ».

Boehnheim e Heimann nei ratti, servendosi del preparato Prephison, (che risultò inattivo a Magistris) ottennero risultati analoghi, confermati recentemente sull'uomo da uno di noi.

Leiner nei conigli trovò in circa una metà dei casi un forte aumento dei corpi chetonici per azione dell'orofisin, che si mostrò senza effetto sul contenuto di grassi nel sangue.

In conclusione dunque il Lipoitrin diminuisce fortemente i grassi neutri nel sangue circolante, leggermente i corpi chetonici; l'orifisin è senza effetto sui grassi circolanti e aumenta fortemente i corpi chetonici del sangue.

Sembra dunque giustificato considerare le due sostanze come nettamente distinte; l'una diminuisce i grassi neutri nel sangue aumentandone l'assorbimento da parte del fegato e forse preparandone la distruzione, che è operata dall'altra.

Negli obesi Raab ha constatato una diminuita o mancante azione del Lipoitrin sui grassi del sangue (Lipoitrin resistenz), interpretata come espressione di uno stato di diminuita o mancante capacità di risposta dei centri diencefalici all'adeguato stimolo lipoitrinico.

Recentemente uno di noi ha ottenuto negli obesi un aumento dei corpi

chetonici per azione dell'orofisin assai più debole che nelle ricerche di controllo sui normali (preparato usato Prephison); esiste dunque nell'obesità anche una speciale resistenza all'orofisin, probabilmente anch'essa di origine centrale.

Il tasso dei corpi chetonici nel sangue è fortemente aumentato negli obesi per carico di grasso (Kugelmann, Borruso), se insieme a questo si inietta Lipoitrin si osserva una forte diminuzione dei corpi chetonici rispetto all'aumento causato da solo carico di grasso (Borruso); comportamento di difficile interpretazione, giacchè, nell'obesità, data la mancanza di azione sui grassi neutri del Lipoitrin, sarebbe stato a priori da attendere anzichè la constatata intensificazione dell'effetto normale, la mancanza di azione anche sui corpi chetonici. Perciò è sembrato logico, sulla base sopratutto delle ricerche di Steppuhn, ammettere la possibilità che questo comportamento osservato negli obesi sia dovuto non al Lipoitrin, ma ad una frazione pancreotropa, verosimilmente contenuta nel preparato iniettato, che, agendo come le piccole dosi di insulina, aumenta le riserve glicogeniche del fegato, insufficienti nell'organismo obeso, e con ciò impedisce la iperchetonemia da carico di grasso, che sembra propria della obesità (Borruso).

Nella magrezza endogena è stata osservata da uno di noi, al contrario che negli obesi, una più intensa azione del Lipoitrin sui grassi neutri circolanti; sembra dunque che, in contrapposto a quanto si osserva nell'obesità, esista nella magrezza uno stato di maggiore reattività del centro diencefalico allo stimolo lipoitrinico. Si può così pensare, in base alle ricerche sopra citate di Raab, Coope e Chamberlain, ecc., che la maggiore reattività dei centri diencefalici causi una più forte diminuzione dei grassi nel sangue circolante, un maggiore assorbimento di essi da parte del fegato e sia così possibile una loro maggiore distruzione intraepatica, onde risulta ostacolato o impedito l'accumulo di grasso nei depositi periferici.

A completare queste ricerche ci è sembrato interessante lo studio dei corpi chetonici del sangue circolante a digiuno, dopo carico alimentare di grasso e sopratutto la loro reazione alla iniezione di lipoitrin.

Ricerche personali.

Tanto i soggetti normali di controllo che quelli affetti da magrezza endogena sono stati posti nelle stesse condizioni dei pazienti utilizzati da uno di noi in precedenti ricerche sulla lipemia. La sera prima della ricerca dieta priva di idrati di carbonio, al mattino seguente a digiuno prima determinazione dei corpi chetonici, subito dopo somministrazione per via orale di 100 cc. di olio di oliva (marca Marsano T), determinazione dei corpi chetonici nel sangue dopo una e quattro ore dal carico di grasso; negli stessi soggetti in una seconda ricerca oltre il carico di grasso viene praticata contemporaneamente una iniezione intramuscolare di « Pituisan Sanabo » 25 U. (Questo preparato, che ha un alto contenuto di Lipoitrin, è stato già utilizzato da uno di noi in precedenti ricerche, perchè facilmente reperibile in commercio e già adoperato dalla maggior parte dei ricercatori che si sono occupati dell'argomento). Anche nella 2ª ricerca i corpi chetonici vengono determinati nello stesso ordine che nella 1ª.

Determinazione dei corpi chetonici con i metodi Rappaport e Engfeldt.

Un certo numero dei soggetti esaminati erano già stati impiegati da uno di noi per precedenti ricerche sullo andamento delle curve lipemiche per carico alimentare di olio e rispettivamente carico di olio e iniezione di Pituisan.

Soggetti posti nelle condizioni suddette, determinazione dei grassi nel sangue a digiuno, carico di olio e rispettivamente in una seconda ricerca carico di olio e iniezione di Pituisan, determinazioni orarie dei grassi nel sangue per quattro ore. Il primo valore è dato dalla media di 4 determinazioni parallele, gli altri di 3 determinazioni parallele. Metodo usato: micrometodo Bang (frazione eter petrolio contenente grassi neutri e colesterina libera).

1) *Ricerche sull'azione del Pituisan.*

a) *Ricerche di controllo.* (Ordine delle ricerche: vedi sopra).

Determinazione dei corpi chetonici secondo il metodo Rappaport (acetone e acido diaceto-acetico determinati insieme; sotto l'indicazione acetone è sempre compresa la somma acetone acido diaceto-acetico, calcolato come acetone).

Le ricerche sulla chetonemia dopo carico di grasso nei normali e negli obesi sono già state eseguite da Kugelmann, tuttavia l'ordine di ricerche da noi posto differisce da quello di Kugelmann, che pone i soggetti per due giorni a una dieta priva di idrati di carbonio e ricca di grassi; d'altra parte il carico di grasso da noi somministrato è doppio di quello dato da Kugelmann.

Inoltre abbiamo creduto di non dover limitare la ricerca alla determinazione dei corpi chetonici a digiuno e dopo un'ora dal carico dei grassi, ma di seguire il comportamento dei corpi chetonici per un più lungo periodo di tempo; poichè nelle curve lipemiche generalmente i valori più alti si riscontrano alla terza, quarta, ora, abbiamo eseguito una terza determinazione dei corpi chetonici nel sangue dopo quattro ore dal carico del grasso.

I soggetti esaminati erano normali o affetti da lievi malattie che non possono influire sul ricambio (1).

I valori dei corpi chetonici a digiuno sono compresi tra un valore minimo di 0,290 ed uno massimo di 1,840 mg. %, valore medio 0,772 mg. % (valori corrispondenti a quelli dati da Rappaport come normali). Gli stessi soggetti a digiuno presentano nelle varie giornate oscillazioni del tasso dei corpi chetonici, sempre però entro limiti di valori fisiologici.

Dopo un'ora dall'ingestione di olio non si osservano che oscillazioni insignificanti del tasso dei corpi chetonici (a volte valori stazionari, a volte leggero aumento, a volte diminuzioni). Questi dati dunque coincidono con quelli di Kugelmann nei soggetti normali.

Anche Zorzoli recentemente, procedendo con diverso orientamento delle ricerche, (carico di butirrato di sodio gr. 30) non ha trovato generalmente nei normali un aumento apprezzabile dei corpi chetonici nel sangue nello spazio di un'ora e mezzo due ore.

Però nelle determinazioni fatte a distanza di quattro ore dal pasto grasso si nota, nelle nostre ricerche, costantemente un aumento dei corpi chetonici. Le cifre raggiunte alla quarta ora dal carico di grasso non superano tuttavia i limiti massimi del normale, o li superano di poco.

Gli aumenti dal livello iniziale sono compresi tra un aumento massimo di + 1.354 e uno minimo di + 0.772, in media un aumento di 1.235 (cifre risultanti dalla somma delle differenze dal livello iniziale dopo una e quattro ore dal carico). Questi risultati si possono considerare in accordo con quelli di

(1) I risultati di queste ricerche di controllo sono stati già pubblicati in un precedente lavoro di uno di noi. — Borruso. *Ricerche sull'azione di alcune sostanze ipofisarie sui grassi ecc.* Policlinico, Sez. med., 1935.

Cannavò e di Cannavò e Capizzi che hanno visto nei normali seguire alla somministrazione di acidi grassi a catene lineari e numero pari di atomi di carbonio un piccolo, ma costante, aumento dei corpi chetonici eliminati con le urine nelle 24 ore successive, senza che la chetonuria raggiunga mai valori patologici.

Nella seconda ricerca eseguita in ognuno degli stessi pazienti (carico di grasso e iniezione di Pituisan) si nota per lo più una leggera diminuzione dei corpi chetonici dal livello iniziale (ad eccezione del caso n. 2, in cui si ha un leggero aumento). Una netta differenza rispetto all'aumento osservato nella prima ricerca. Differenza massima fra le 2 curve 2,42, minima 1,162, in un caso però leggero aumento (+ 0,858); in media diminuzione di 1,22 millig. %. Nella seguente tabella sono dati i valori ottenuti.

TABELLA I

N.	S	E.	P.	A.	Corpi chet. a dig.		Ore di ricerca		Somma delle diff. del lim. iniz.	Diff. tra le 2 somme
							1	4		
1	m.	74	59	1,60	0,2904	Olio cc. 100	0,677	1,258	+ 1,354	— 1,740
1ª	»	»	»	»	1,548	» » 100	1,548	1,162	— 0,386	
						p. t 25 U				
2	»	36	61,8	1,55	0,67	Olio cc. 100	0,67	1,93	+ 1,26	— 2,42
2ª	»	»	»	»	1,840	» » 100	0,872	1,646	— 1,162	
						p. t 25 U.				
3	»	50	65	1,60	0,872	Olio cc. 100	0,676	1,848	+ 0,780	+ 0,900
3ª	»	»	»	»	0,774	» » 100	0,968	2,26	+ 1,680	
						p. t 25 U.				
4	»	63	60	1,50	1,258	Olio cc. 100	1,162	2,516	+ 1,162	— 1,162
4ª	»	»	»	»	1,10	» » 100	1,872	0,328	— 0	
						p. t 25 U.				

b) Azione del Pituisan sui corpi chetonici nella magrezza endogena.

Sono stati esaminati otto pazienti il cui peso corporeo è compreso tra un minimo di 28 Kg. e un massimo di 46 Kg. (Ordine delle ricerche, vedi sopra). Metodo usato Engfeldt: acetone e acido diaceto-acetico determinati insieme, acido β-ossibutirrico in una seconda distillazione.

Tutti i soggetti esaminati rappresentano dei casi della così detta cachessia senile. Si tratta d'individui di età avanzata, in cui più o meno rapidamente si stabilì una spiccata magrezza, rimasta poi per lo più pressochè stazionaria. In tutti attraverso accurate indagini e un lungo periodo di osservazione fu potuta escludere l'esistenza di processi morbosi a carattere cachettizzante (tumori maligni, tubercolosi).

Recentemente Müller-Deham ha richiamato l'attenzione su questa forma morbosa caratteristica della vecchiaia; all'autopsia dei casi da lui osservati fu riscontrata un'atrofia di alto grado di tutti gli organi, specie delle ghiandole a secrezione interna (Erdheim).

Müller-Deham ritiene che questa malattia sia da riportarsi sopratutto a disturbi cerebrali (centro diencefalico del ricambio dei grassi) e recenti ricer-

che di uno di noi hanno portato un argomento sperimentale di appoggio a questo punto di vista, secondo il quale tuttavia non si ritiene di poter dare una spiegazione patogenetica della cachessia senile basata esclusivamente su disturbi neuro-vegetativi, non potendosi evidentemente trascurare l'importanza delle alterazioni trofico-regressive di tutti gli organi.

I soggetti da noi esaminati non presentavano che le comuni malattie proprie della vecchiaia (bronchite, enfisema, ecc.) ed erano esenti da affezioni che possono influire sul ricambio; nessuno presentava speciali sintomi endocrini, tutti erano apirettici.

I valori dei corpi chetonici a digiuno sono compresi tra un valore minimo di 0.768 e uno massimo di 2,05, valore medio 1.104 millig. % per l'acetone e l'acido diaceto-acetico; tra un valore minimo di 7,5 e uno massimo di 14,2, valore medio 9,8 millig. % per l'acido β-ossibutirrico. Questi valori rientrano nelle cifre normali.

Dopo carico di olio si nota costantemente un aumento dei corpi chetonici; l'aumento massimo è di 3,05 millig. % per acetone, acido diaceto-acetico, quello minimo di 0.536 in media aumento di 1.2 millig. %; per l'acido β-ossibutirrico aumento massimo 8,04, minimo 1, in media aumento di 3,8 millg. %.

Queste cifre indicano un aumento che può considerarsi normale (è di poco superiore a quello da noi ottenuto nelle riportate ricerche sui normali e un po' inferiore a quello ottenuto da uno di noi in precedenti ricerche in soggetti normali, usando lo stesso metodo di determinazione dei corpi chetonici (Engfeldt).

Va tuttavia notato che già dopo un'ora dal carico di grasso si osserva nei magri un aumento, sia pur debole, dal livello iniziale, che manca in genere nei normali. Richiamiamo inoltre l'attenzione sulla notevole varietà di decorso delle curve le quali, pur mostrando sempre un andamento ascendente, indicano a volte un leggerissimo aumento, a volte uno ben marcato.

Particolarmente caratteristico ci sembra il comportamento dei corpi chetonici dopo l'iniezione Pituisan e contemporaneo carico di olio.

Invece che la leggera diminuzione normale dei corpi chetonici si osserva qui un aumento quasi costante di essi (in sette casi su otto); la differenza tra le due curve per solo carico di grasso e rispettivamente per carico di grasso e iniezione di Pituisan sono comprese tra un aumento massimo nella seconda curva di 3,234 e uno minimo 0,40 millig. % per acetone e acido diaceto-acetico; uno massimo di 7 e uno minimo di 1,3 milligr. % per l'acido β-ossibutirrico; in un caso nessuna differenza tra le due curve per l'acido β-ossibutirrico; nel caso n. 8 si ebbe nella seconda curva una leggera diminuzione rispetto alla prima curva sia per l'acetone, sia per l'acido β-ossibutirrico.

In media la differenza tra le due curve indica un aumento nella seconda ricerca (carico di olio e iniezione di Pituisan) di millgr. 1,912 per l'acetone, di 1,2 per l'acido β-ossibutirrico.

Il comportamento dell'acetone e dell'acido β-ossibutirrico non presenta sensibili differenze; nei casi in cui l'aumento dell'uno è rispettivamente piuttosto grande o piccolo lo è anche quello dell'altro.

Da notarsi che nel caso (n. 4) in cui l'aumento dei corpi chetonici per azione del Pituisan fu massimo, la magrezza era estrema (peso Kg. 28); il caso in cui fu notato un comportamento, che si può considerare normale, (leggera diminuzione per opera del Pituisan) si presentava in condizioni di

nutrizione relativamente migliori di tutti gli altri esaminati (peso Kg. 47).

Spiccatissimo è il contrasto tra questo comportamento osservato nei magri e quello proprio degli obesi (in cui si ha forte diminuzione dei corpi chetonici sia per azione sia del Pituisan, che del Lipoitrin).

Concludendo dunque *nei normali* per azione del Lipoitrin si ha una leggera diminuzione dei corpi chetonici del sangue; negli obesi, in cui per carico di grasso si ha forte aumento dei corpi chetonici, si osserva una forte diminuzione di questi per contemporaneo carico di grasso e iniezione di Lipoitrin; nei magri, nelle stesse condizioni sperimentali si ha un leggero aumento dei corpi chetonici.

Le curve della chetonemia per carico di grasso e rispettivamente carico di grasso e iniezione di Pituisan nei magri rappresentano per così dire l'in-

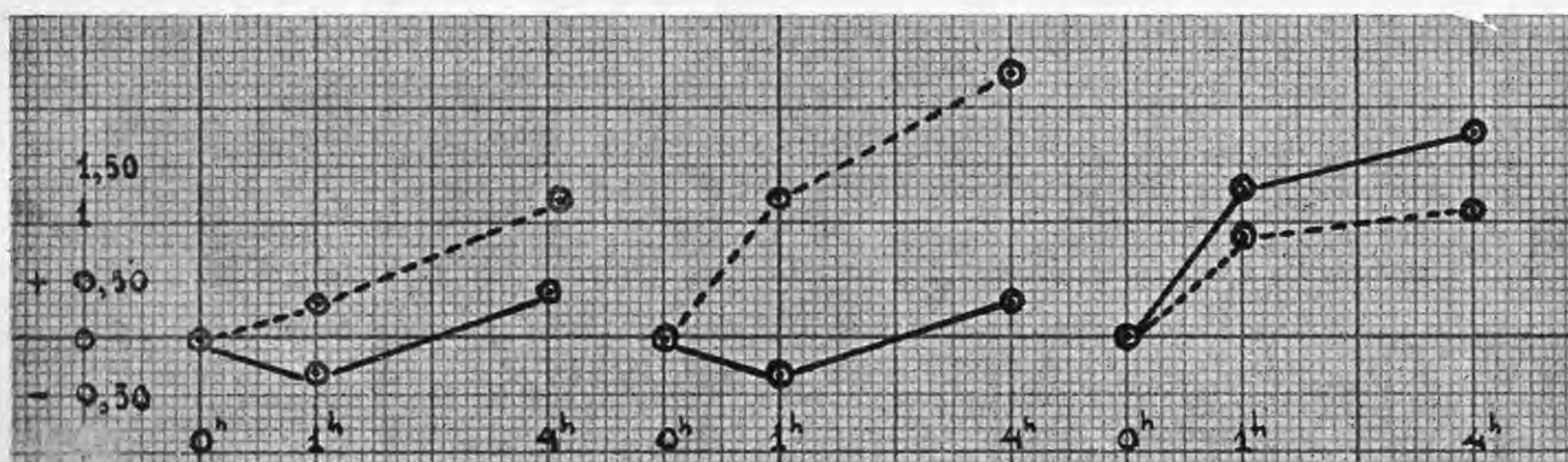



FIG 1. FIG. 2. FIG. 3.

FIG. 1. — Comportamento dei corpi chetonici nel sangue nei normali (sulle ascisse i corpi chetonici nel sangue in milligr. %; sulle ordinate le ore di ricerca).

- - - - - curva chetonemica alimentare (per carico di olio cc. 100)

——— curva chetonemica alimentare sotto l'azione del Lipoitrin (carico 100 gr. di olio di oliva + iniez. intramusc. di Pituisan Sanabo 25 U.).

FIG. 2. — Comportamento negli obesi. (Spiegaz. v. fig. 1).

FIG. 3. — Comportamento nei magri.

versione di quanto si ha nei normali, spiccano per il loro forte contrasto con quelle degli obesi (vedi grafiche n. 1, 2, 3).

Abbiamo già accennato alle difficoltà di spiegare il comportamento dei corpi chetonici in rapporto alla azione del Lipoitrin, nei normali e negli obesi; Raab a spiegare la normale diminuzione dei corpi chetonici per opera di una sostanza, che diminuisce i grassi circolanti aumentandone l'assorbimento da parte del fegato, ammise la possibilità di una distruzione intraepatica dei grassi stessi, necessaria alla termoregolazione e che non passa per la formazione dei corpi chetonici; uno di noi per l'interpretazione del comportamento osservato negli obesi ha creduto di dover ammettere, in base sopratutto alle ricerche sperimentali di Steppuhn, la presenza nel preparato usato di una frazione insulotropa, aumentante le riserve glicogeniche impoverite nell'organismo obeso e perciò capace di diminuire il forte aumento dei corpi chetonici, che in questi determina il solo carico di grasso.

Il comportamento opposto, osservato nei magri, sembra possa essere chiarito se ci si riferisce ai risultati ottenuti dallo studio delle curve lipemiche.

Questi sono stati già ampiamente riferiti in un precedente lavoro di uno di noi; ci limitiamo perciò qui a riportare nella tabella seguente i dati concernenti i casi in cui è stato seguito anche il comportamento dei corpi chetonici.

TABELLA II.

N.	S.	E.	P.	A.	Corpi chet. a dig.		Ore di ricerca 1	Ore di ricerca 4	Somma delle diff. del lim. iniz.	Diff. tra le 2 somme
1	f.	75	42	1,50	1,04	Olio cc. 100	2,56	1,05	+ 1,53	
	»	»	»	»	12	»	14,3	12	+ 2,3	
1ª	»	»	»	»	1,50	»	2,05	2,98	+ 2,03	+ 0,50
	»	»	»	»	11,8	Pit. 25 U.	12,2	13,6	+ 1,2	— 1,1
2	f.	69	40	1,50	2,05	Olio cc. 100	2,55	2,68	+ 1,13	
	»	»	»	»	11,8	»	10,7	15,3	+ 2,4	
2ª	»	»	»	»	1,024	»	2,56	2,56	+ 3,072	+ 1,942
	»	»	»	»	10	Pit. 25 U.	11,6	12,6	+ 4,2	+ 1,8
3	f.	78	35	1,52	1,60	Olio cc 100	2,82	2,88	+ 2,50	
	»	»	»	»	14,2	»	14,8	14,6	+ 1	
3ª	»	»	»	»	1,32	»	2,92	2,69	+ 2,97	+ 0,47
	»	»	»	»	7,5	Pit. 25 U.	8,7	8,6	+ 2,3	+ 1,3
4	f.	77	28	1,50	1,024	Olio cc. 100	1,021	1,56	+ 0,536	
	»	»	»	»	8,2	»	8,6	9,2	+ 1,4	
4ª	»	»	»	»	1,04	»	2,8	3,05	+ 3,77	+ 3,234
	»	»	»	»	7,03	Pit. 25 U.	10,7	11,9	+ 8,44	+ 7,04
5	f	62	40	1,50	1,05	Olio cc. 100	2,05	3,1	+ 3,05	
	»	»	»	»	8,6	»	11,3	14,8	+ 8,9	
5ª	»	»	»	»	1,03	»	2,16	3	+ 3,10	+ 0,05
	»	»	»	»	9,1	Pit. 25 U.	11,04	13,02	+ 6,4	— 2,5
6	f.	85	45	1,60	0,768	Olio cc. 100	1,8	1,86	+ 2,24	
	»	»	»	»	7,05	»	10,6	11,2	+ 7,7	
6ª	»	»	»	»	0,86	»	2,20	3,33	+ 3,81	+ 1,67
	»	»	»	»	9,1	Pit. 25 U.	11,2	15	+ 8	+ 0,3
7	f.	69	40	1,45	0,84	Olio cc. 100	1,8	1,70	+ 1,82	+ 1,49
	»	»	»	»	8,9	»	10,2	11,10	+ 3,5	+ 2,2
7ª	»	»	»	»	0,77	»	2,05	2,8	+ 3,31	+ 1,49
	»	»	»	»	9,8	Pit. 25 U.	11,8	12,5	+ 4,7	+ 1,2
8	f.	67	47	1,68	1,024	Olio cc. 100	2,3	3	+ 3,272	
	»	»	»	»	10	»	12,5	13,8	+ 6,3	
8ª	»	»	»	»	0,78	»	1,63	2,09	+ 2,16	— 1,92
	»	»	»	»	9,2	Pit. 25 U.	11	12,1	+ 4,7	— 1,6

Anche dall'esame dei dati qui riportati risulta, in accordo con quelli ottenuti da uno di noi su più vasto materiale di ricerca, che nella maggioranza dei casi di magrezza si osserva una più intensa azione del Lipoitrin. Confrontando le due tabelle si constata che nel caso n. 1 in cui si ebbe una

diminuzione dei grassi circolanti nel sangue per opera del Lipoitrin, che può considerarsi entro i limiti normali, si osservò solo debolissimo aumento dei corpi chetonici; invece nel caso n. 4 in cui fu intensissima la reazione dei grassi al Lipoitrin, fu anche spiccato l'aumento dei corpi chetonici in luogo della normale diminuzione; intensità di reazione che può forse esser messa in rapporto con lo stato di accentuatissima magrezza.

Conchiudendo dunque risulta dai lavori di Raab e di uno di noi che, mentre negli obesi si ha un diminuito o mancante effetto del Lipoitrin sui grassi circolanti nel sangue, nei magri al contrario si osserva generalmente una forte intensificazione dell'effetto del Lipoitrin; si deve perciò ammettere che nella magrezza una quantità di grassi molto maggiore che nel normale sia assorbita dal fegato ed ivi sottoposta ai processi di distruzione.

In altre parole, mentre negli obesi il ricambio intermedio dei grassi sembra meno vivace, giacchè una quantità minore del grasso somministrato è assorbita dal fegato e una maggiore può essere accumulata nei depositi e le sostanze ipofisarie, Lipoitrin e Orofisin, che normalmente ne regolano l'assorbimento da parte del fegato e la loro distruzione, si mostrano scarsamente

TABELLA III. — *Azione del Lipoitrin sui grassi del sangue nella magrezza endogena.*

N.	E.	S.	P.	A	Grassi a dig.		Ore di ricerca 1	2	3	4	Somma delle diff. del lim. iniz.	Diff. tra I 2 somm-
1	Vedi Tab. 2, caso 1			1	53	Olio cc 100	69	69	75	72	+ 73	— 26
1ª					71	» » 100 p. t. 25 U.	82	58	102	89	+ 47	
2	Vedi Tab. 2, caso 2			2	82	Olio cc. 100	106	83	112	113	+ 86	— 93
2ª					124	» » 100 p. t. 25 U.	112	116	127	134	— 7	
3	Vedi Tab. 2, caso 3			3	115	Olio cc. 100	136	135	156	140	+ 107	— 105
3ª					85	» » 100 p. t. 25 U.	59	84	93	105	+ 1	
4	Vedi Tab. 2, caso 4			4	118	Olio cc. 100	155	162	155	116	+ 116	— 174
4ª					105	» » 100 p. t. 25 U.	106	106	76	74	— 58	

attive o del tutto inattive; nei magri si hanno, almeno per quanto riguarda il Lipoitrin, le condizioni contrarie.

Nei magri l'azione più intensa del Lipoitrin porta ad un maggiore assorbimento dei grassi somministrati da parte del fegato. Con ciò il fegato deve attaccare una quantità di grassi molto maggiore che normalmente; si può quindi ammettere che le sue riserve glicogeniche non siano più sufficienti per svolgere completamente la loro azione antichetonica rispetto alla sovrabbondante quantità di grasso assorbita ed attaccata nel fegato ed è perciò constatabile un aumento dei corpi chetonici nel sangue per iniezione di Lipoitrin.

In altri termini negli obesi sembra mancare l'azione del Lipoitrin e prevalere quella di una eventuale frazione insulotropa presente nel preparato iniettato, nei magri al contrario domina una più intensa azione del Lipoitrin.

Queste ricerche inoltre mostrano che il Lipoitrin, di per sè, oltre che

agire sull'assorbimento dei grassi da parte del fegato, può intervenire anche nei processi di distruzione intraepatica di essi.

CONCLUSIONI.

1) Il tasso dei corpi chetonici nel sangue a digiuno nella magrezza endogena (cachessia senile) è compreso entro limiti normali.

2) Le curve chetonemiche da carico di grasso mostrano un aumento dei corpi chetonici spesso già evidente dopo un'ora dal carico, massimo alla quarta ora.

Benchè generalmente nei normali dopo un'ora non si verifichi un aumento apprezzabile, le differenze dal normale sono complessivamente poco accentuate e, tenuto conto della grande varietà di decorso presentata dalle curve chetonemiche alimentari, non crediamo che le curve della chetonemia alimentare da noi ottenute possano essere considerate come particolari della di noi nell'obesità.

3) Caratteristica della magrezza è invece l'inversione del normale effetto del Lipoitrin (aumento evidente, sebbene non molto forte, dei corpi chetonici per iniezione di Lipoitrin (invece della leggera diminuzione propria dei normali), che fa spiccato contrasto con quanto è stato già osservato da uno di noi dell'obesità.

Questo speciale modo di reazione al Lipoitrin ci sembre debba essere considerato in rapporto con la intensa azione esercitata dal Lipoitrin sui grassi nel sangue circolante nella magrezza endogena per cui una quantità di grassi notevolmente superiore al normale viene assorbita dal fegato ed ivi deve essere sottoposta ai processi di combustione.

RIASSUNTO.

È stata studiata la chetonemia a digiuno, dopo carico alimentare di olio di olivo (100 grammi), dopo detto carico e iniezione di Pituisan Sanabo (25 U.) in soggetti normali e in soggetti affetti da magrezza endogena (metodi Rappaport, Engfeldt).

Nei normali dopo carico di olio si ha un leggero aumento dei corpi chetonici evidente per lo più alla quarta ora, l'iniezione di Pituisan determina una leggera diminuzione di questi.

Nei magri la chetonemia a digiuno si presenta normale così pure le curve chetonemiche alimentari.

L'iniezione di Pituisan determina anzichè una leggera diminuzione, un leggero aumento dei corpi chetonici del sangue.

BIBLIOGRAFIA.

ANSELMINO u. HOFFMANN. Klin Woch., 1931, 2380.
ID. ID. Ibid., 1933, 1435.
ID. ID. Ibid., 1933, 1934.
ANSELMINO HEROLD u. HOFFMANN. Klin. Woch., 1933, 1245.
BANG. Biochem. Zeitschr., 91, 111, 1918.
BOECHNHEIM u. HEIMANN. Zeitsch. f. d. gesam. exp. Med., 83, 637, 1932.
BORRUSO. Klin. Wochschr., 2, 783, 1935.
ID. Ibid., 49, 1746, 1935.
ID. Policlinico, Sez. Med., 11, 637, 1935
ID. Ibid. (in corso di stampa).
BURN a. LING. Journ. of Physiology, 1930, 69.
CANNAVÒ. Boll. Soc. Ital. Biol. sperim., vol. V, fasc. VI, 1930.
ID. Ibid., vol. X, f. III, 1935.
CANNAVÒ e CAPIZZI. Diagnostica e Tecnica di Labor., vol. VI, n. 3, 1935

COOPE a. CHAMBERLAIN. Journ. of Physiol., 60, 69, 1925.
ENGFELDT. Bioch. Zeitschr., 144, 1924.
HOUSSAY. Klin. Woch., 1932, 1529.
HOUSSAY, BIASOTTI et RIETTI. C. r. Soc. Biol., Paris, 111, 479, 1932.
LEINER. Zeitsch. f. exp. med., 81, 728, 1932.
LIEBENSNY. W. Klin. Woch., 36, 1922.
ID. Bioch. Zeitsch., 144, 1924.
MAGISTRIS. Endokrin., 11, 176, 1932.
ID. Wien. Klin. Wochsch., 29, 1933.
OSHYMA. Z. exp. Mediz., 64, 694, 1924.
RAAB. Ibid., 49, 179, 1926.
ID. Ibid., 89, 588, 1933.
ID. Ibid., 94, 284, 1934.
ID. Wien. Klin. Woch., 43, 1934.
ID. Klin. Woch., 8, 281, 1934.
RAAB u. KERSCHBAUM. Zeitsch. f. exp. med., 90, 729, 1933.
RAPPAPORT. *Mikrokemie des Blutes*. Wien u. Leipzig, 1935.
STEPPUHN. Wien. Arch. f. inn. Med., 26, 87, 1934.
STEPPUHN, TIMOFEDUA, u. LIUBOWZOVA. Cit. da RAAB.
WERTHEIMER. Pfluger's Archiv, 213, 280, 1926.
ZORZOLI. Policl., Sez. Med., 7, 405, 1935.

II.

ISTITUTO DI PATOLOGIA SPECIALE MEDICA DELLA R. UNIVERSITÀ DI ROMA
diretto dal prof. A. ZERI.

La sindrome umorale nell'insufficienza surrenale sperimentale e nel morbo di Addison.

Sua genesi e nuove possibilità terapeutiche.

Dott. A. GUALDI, aiuto.

La scoperta degli estratti corticali attivi, oltre ad avere portato un ausilio prezioso nella cura del morbo di Addison, ha promosso, in questi ultimi anni, una così ricca serie di ricerche, che hanno contribuito non poco, non solo, a farci meglio conoscere l'entità morbosa nella sua intima essenza, ma a meglio rilevarci le molteplici attività fisiologiche, in parte note, in parte ancora ignorate, delle glandole surrenali.

Nel morbo di Addison, oltre alle manifestazioni cliniche ben note, che si riassumono nel tripode fondamentale astenia, pigmentazione, ipotensione arteriosa, cui si aggiungono da parte di alcuni AA., i disturbi digestivi e le crisi dolorose addominali, esistono anche importanti alterazioni umorali che giuocano un ruolo non indifferente nello svolgersi dell'entità morbosa, nella genesi della sua sintomatologia, e che, se precocemente rilevate, costituiscono un non indifferente ausilio alla diagnosi. La loro conoscenza acquista inoltre grande importanza per l'applicazione di giuste, razionali e particolarmente vantaggiose norme terapeutiche, usate sia da sole, che unitamente alla somministrazione dell'ormone corticale.

Le alterazioni umorali del morbo di Addison, che nel loro insieme costituiscono una vera sindrome biologica, ugualmente costante e fedele come le manifestazioni cliniche e, secondo alcuni AA., ancora più precoce, con-

sistono essenzialmente: in una alterazione dell'equilibrio ionico del sangue caratterizzato da una diminuzione del cloruro di sodio e da un aumento del potassio;

— in un abbassamento della glicemia;

— in un aumento dell'azoto non proteico;

— in una diminuzione della riserva alcalina;

— in una modificazione dei corpi ematici solfidrifici (glutatione e cisteina).

Le alterazioni dell'equilibrio ionico del sangue rappresentano la stigmata più frequente e costante.

Messe in evidenza da Baumann e Kurland nel 1926 nei conigli surrenectomizzati, nei quali unitamente ad una ipocloruremia, osservarono aumento del potassio, vennero successivamente rilevate da Loeb, Atchley, Benedict e Leland, Harrop, Soffer, Ellsworth e Trescher nei cani privati delle ghiandole surrenali, nei quali osservarono, analogamente che nei conigli, diminuzione del sodio e del cloro, aumento del potassio, del calcio e del magnesio, come pure dell'emoglobina, dell'azoto non proteico e dell'urea in rapporto, probabilmente queste ultime modificazioni, allo stato d'intensa disidratazione dell'organismo e della conseguente concentrazione degli umori da essa provocati. Zwemner e Sullivan hanno ripetuto queste esperienze su di un gran numero di gatti surrenectomizzati, ottenendo identici risultati e precisamente subito dopo surrenectomia, diminuzione del sodio, aumento del potassio e dell'azoto, stato di acidosi, e più tardivamente, ipoglicemia, ipocloremia, aumento del fosforo e del magnesio mentre non hanno rilevato modificazioni del calcio. Queste alterazioni umorali constatate nell'insufficienza surrenale sperimentale sono state ugualmente osservate nell'uomo, nel morbo di Addison.

Loebe, per primo, in tre casi e successivamente Marañon, Collazo e Jimena, hanno essenzialmente notato negli addisoniani le medesime alterazioni e cioè diminuzione del sodio e del cloro, aumento del potassio, tanto più cospicuo, quanto più lo stato del malato è grave, scarse e trascurabili modificazioni del calcio e del fosforo. Loebe, in base agli studi fatti sul bilancio minerale negli addisoniani, pensa che la diminuzione del cloro e del sodio, sia legata ad una perdita eccessiva di questo elemento contemporaneamente attraverso le urine e le feci; per la diminuzione delle basi si produrrebbe un abbassamento della riserva alcalina con conseguente acidosi, mentre l'aumento del potassio potrebbe essere legato ad un processo di adattamento, per mezzo del quale, l'organismo cerca di rimpiazzare la perdita dello ione sodio.

Qualunque possa essere la genesi di questo alterato equilibrio ionico del sangue nell'insufficienza surrenale, la cui spiegazione richiede ancora un largo contributo di ricerche e di studi, resta il fatto fondamentale che la variazione sodio-potassio rappresenta nel morbo bronzino una alterazione biologica costante e precoce, meno intensa nei periodi iniziali della malattia, assai manifesta nelle fasi avanzate e così fedele, che Harrop, ne ha fatta una prova biologica atta a svelare le fasi precoci della entità morbosa. Mettendo un individuo sospetto di morbo di Addison ad un regime declorurato per 48 ore e praticando il dosaggio del cloruro di sodio in terza giornata, mentre in un soggetto normale non si nota alcuna modificazione del cloro e del sodio, in un addisoniano si produce una diminuzione netta e marcata di que-

sti elementi, con accentuazione ed aggravamento delle manifestazioni cliniche. Alcuni AA. che hanno usato questo mezzo attraverso controlli numerosi, non esitano a considerarlo, per la sua esattezza e costanza, il testo biologico più preciso e sensibile dell'insufficienza surrenale (Rivoire).

Altra modificazione umorale è la diminuzione dello zucchero del sangue che può essere anche notevolmente intensa, ma ancora più significativo è il particolare comportamento della curva glicemica alimentare che mostra un decorso piatto con notevole ipoglicemia terminale, rilevando una esagerata tolleranza per il glucosio. Altro elemento degno di rilievo è la forte sensibilità dei malati a dosi anche piccole di insulina, che provocano in questi infermi una caduta dei valori del glucosio assai più cospicua che negli individui normali, con disturbi ipoglicemici di non indifferente entità.

Questi dati sono stati tutti confermati nell'insufficienza surrenale sperimentale e sembra che l'ipoglicemia sia più un sintoma d'insufficienza corticale che midollare in quanto, con la distruzione elettiva della midolla surrenale non si provoca ipoglicemia, mentre Britton e Silvette, hanno dimostrato l'azione fortemente iperglicemizzante dell'ormone corticale. Non è improbabile che alcune delle manifestazioni cliniche del morbo di Addison, quali le crisi convulsive e le sincopi trovino, se non del tutto, almeno in parte, la loro spiegazione in questa tendenza spontanea ad uno stato ipoglicemico.

Per quanto riguarda il comportamento dell'azoto residuo, un certo aumento di esso nel morbo di Addison, costituisce un reperto quasi costante (Rivoire) e rappresenta unitamente alla ipocloruremia, una stigmata sanguigna precoce. Il suo significato è stato assai chiarito in questi ultimi anni con lo studio e l'affermarsi di una nuova sindrome umorale, l'azotemia cloropenica. Senza addentrarci nella illustrazione della complessa patogenesi di questa sindrome, ancora non del tutto chiarita, l'elemento biologico fondamentale che la caratterizza, il rapporto cioè di stretta dipendenza tra aumento dell'azoto del sangue e cloropenia, è dimostrato anche nel morbo di Addison dal fatto che la somministrazione di cloruro di sodio determina anche in questi malati la rapida scomparsa della iperazotemia. Negli addisoniani gravi in istato avanzato o in fase terminale, l'azotemia può raggiungere cifre anche assai cospicue (Sicard, Hagenau) e gli effetti della reclorurazione in questi casi sono nulli, probabilmente perchè (fatta eccezione dei casi nei quali coesista una lesione renale con concomitante insufficienza) in fase terminale, le alterazioni anatomiche e funzionali sono tali per cui la reclorurazione non è più capace di modificare l'iperazotemia, come più non riesce a riequilibrare lo stato ipocloremico. Ad ogni modo dal lato prognostico, l'insensibilità di questo stato iperazotemico di fronte alla ingestione di cospicue quantità di sale, avrebbe, in base alle osservazioni fatte, un significato prognostico di particolare gravità. È intuitivo che ipocloruremia e iperazotemia tendono ognuna dal loro lato ad aggravarsi in quelle fasi della malattia in cui sopravvengono vomiti e diarree profuse, per il sommarsi di un fattore esogeno, la brusca perdita di acque e di sale, al fattore endogeno l'insufficienza surrenale, capace già da sola, di provocarle.

Il comportamento dei corpi ematici solfidrilici nell'insufficienza surrenale, rappresenta uno studio del più grande interesse, ancora in piena evoluzione. Ricerche recenti, hanno rilevato nell'insufficienza surrenale sperimentale una diminuzione del glutatione e della cisteina, sostanze solforate che si trovano ambedue nel sangue sotto forma di amino-acidi.

La cisteina deriva infatti, per riduzione dalla cistina e rappresenta un costituente indispensabile di ogni quota proteica alimentare e partecipa largamente alla formazione di quasi tutte le proteine solforate (Rondoni), mentre il glutatione presente in ogni cellula, formato da tre aminoacidi: acido glutaminico, cistina e glicocolla, viene considerato come l'attivatore catalitico più importante della respirazione interna o anaerobica (Rondoni).

Gli elementi che depongono per una azione delle glandole surrenali, sulla formazione o regolazione di questi corpi, sono dati dalla constatazione della loro diminuzione nell'insufficienza surrenale sperimentale, del loro aumento, specie del glutatione sia ematico che muscolare, dopo trattamento con l'ormone corticale, dal fatto che la corteccia surrenale sembra essere l'organo più ricco in glutatione, dalla osservazione fatta da Binet e collaboratori, che perfondendo le surrenali del cane con sangue citratato al quale sia stata aggiunta cistina, glicocolla e acido glutaminico, si sarebbe ottenuto per sintesi, glutatione. Si comprende perciò l'importanza che si tende ad attribuire ai surreni nel metabolismo di questi aminoacidi solfidrilici.

Per quanto riguarda l'azione che l'alterato metabolismo di queste sostanze possa avere nella genesi dell'insufficienza surrenale, da alcuni AA. (Lobmann, Barrenschen), viene data grande importanza all'azione che il glutatione svolge nella disintegrazione dei glucidi, nella sua funzione di catalizzatore, non tanto nella prima fase della combustione degli zuccheri, nell'idrolisi cioè del complesso glicogeno-fosfogeno e trasformazione degli esosi in metil-gliossal, quanto nella trasformazione del metil-gliossal in acido lattico. Questa fase della glicolisi sarebbe rallentata nell'insufficienza surrenale ed a questo proposito V. Arnay e Lengyel avrebbero notato nei ratti surrenectomizzati una netta diminuzione dell'acido lattico del muscolo allo stato di riposo, ma sopratutto dopo contrazione sia spontanea che provocata. Per questo insieme di dati, alcuni AA., hanno avanzato l'ipotesi che la diminuzione del glutatione ematico nell'insufficienza surrenale possa rallentare il processo di trasformazione dei glucidi, sopratutto muscolari, in acido lattico, con formazione di derivati tossici la cui presenza potrebbe contribuire a spiegare se non tutta, parte della sintomatologia dell'insufficienza surrenale (V. Arnay e Lengyel, Barrenschen, Lohmann). Questa nuova pagina della fisiologia surrenale non può essere per ora considerata, come giustamente osserva Rivoire, che come una ipotesi, che necessità della conferma di numerose esperienze e controlli, anche per la delicata tecnica che, in particolare modo, queste ricerche esigono. Ad ogni modo partendo da questi presupposti dottrinali, Rivoire ha trattato con iniezioni di cisteina per via endovenosa (20 ctgr. di cloridrato di cisteina in 2 cc. di acqua, unitamente a 20 cc. di soluzione fisiologica ipertonica al 10 %) sia malati affetti da morbo di Addison (14 casi) che animali surrenectomizzati, ottenendo risultati favorevoli. Sperimentalmente infatti ha ottenuto in due cani privati dei surreni, una sopravvivenza rispettivamente di 47 e 63 giorni, che rappresenta la sopravvivenza più lunga ottenuta fino ad oggi in cani decapsulati non trattati con estratti cortico-surrenali, e in individui affetti da morbo di Addison, si ha l'impressione che l'azione curativa della cisteina, rispetto al solo trattamento con il cloruro di sodio, sia più intensa, più stabile, più prolungata con effetti particolarmente vantaggiosi sulla pressione arteriosa e sulla pigmentazione. Se non che la critica che si può fare a queste esperienze e alla benefica azione del trattamento è legata al fatto che la cisteina è stata usata unitamente

al cloruro di sodio e non è possibile quindi precisare a quale dei due medicamenti debbano riportarsi i benefici effetti ottenuti. Ad ogni modo, l'argomento merita tutta l'attenzione dei clinici e dei fisiologi ed uno studio accurato, cercando di usare il glutatione o la cisteina da soli, per poter veramente valutare la loro azione particolare e diretta.

Per quanto riguarda il comportamento della riserva alcalina, le sue modificazioni utili come constatazione dello stato acido-base del sangue e come elemento prognostico, non debbono essere considerate come le alterafizioni dell'equilibrio ionico del sangue (variazioni sodio-potassio) e l'ipoglicemia, delle stigmati sanguigne specifiche del morbo di Addison, ma debbono essere considerate più come una conseguenza della primitiva alterazione degli elettroliti (iposodiemia-iperpotassiemia), come a questa primitiva specifica alterazione è anche dovuto, a mio avviso, l'aumento dell'azoto non proteico del sangue, il cui comportamento riveste tutto il carattere della sindrome umorale « dell'azotemia cloropenica » correggibile modificando, con la reclorurazione, le note alterazioni umorali.

Le alterazioni biologiche illustrate, che accompagnano le manifestazioni cliniche, sia dell'insufficienza surrenale sperimentale che del morbo di Addison, depongono decisamente a favore di una azione fisiologica delle capsule surrenali stabilizzanti, regolatrici, del metabolismo degli elettroliti, degli idrati di carbonio e forse dei corpi ematici solfidrilici. La scoperta dell'ormone corticale e la sua applicazione sotto forma di estratti, sia nell'insufficienza surrenale provocata che nel morbo bronzino, confermano questo modo di vedere. La somministrazione infatti di esso impedisce o corregge le alterazioni biologiche provocate negli animali e negli addisonani producendo, in rapporto agli elettroliti una situazione inversa a quella che esisteva prima del trattamento e cioè, aumento del sodio e del cloro del plasma, diminuzione del potassio, aumento della riserva alcalina con miglioramento della glicemia e insistendo nella somministrazione con forti dosi di ormone, rigorosamente privo di adrenalina, o trattando con esso soggetti normali, si riescono a produrre delle modificazioni biologiche antagoniste da ipercortico-surrenalismo, come ad esempio una iperglicemia anche superiore al 2 per mille con raddoppiati valori del glicogeno epatico, con ipercolesterinemia superiore alcune volte ai 3 gr. dovuta, come ha dimostrato Maranon, non a ritenzione del colesterolo, ma ad esagerata produzione di esso, coincidendo la ipercolesterinemia con eliminazione massiva di colesterolo e dei suoi derivati per la bile, e secondo le ricerche di Zunz, aumento del glutatione e della cisteina.

La precisa conoscenza delle alterazioni biologiche umorali che accompagnano l'insufficienza surrenale sperimentale e il morbo di Addison, ha aperto nuovi campi alla terapia. Nel presupposto dottrinale che le alterazioni biologiche rilevate giuochino un ruolo non indifferente nel determinismo di parte dei sintomi propri della malattia, nel suo decorso ed evoluzione, così ricca di fasi acute e di periodi di remissione, si è voluto vedere quali effetti si sarebbero potuti ottenere correggendo queste alterazioni umorali. In base a siffatte premesse sperimentali Marine e Baumann, per primi, hanno osservato che gli animali privati dei surreni possono sopravvivere da 5 a 15 giorni iniettando per via endovenosa, come unico trattamento, 50 cc. di siero salino. Zwemer, ha confermato i risultati di questa esperienza su 10 gatti, ottenendo una sopravvivenza di 18 giorni. Si possono ottenere gli stessi risultati somministrando acetato di sodio invece del cloruro, il che dimostra (analoga-

mente a quanto è stato osservato per l'azotemia cloropenica) che non il cloruro, ma il sodio, costituisce in queste condizioni, l'elemento indispensabile per la vita dell'organismo. Questi effetti così favorevoli ottenuti nell'insufficienza surrenale sperimentale sono stati constatati anche nel morbo di Addison, tanto da poter affermare che il suo trattamento con il cloruro di sodio, costituisce un mezzo terapeutico d'importanza particolare, quasi uguale, secondo alcuni AA. a quello dell'ormone corticale. Il primo caso è stato pubblicato da Achard e Rivoire, nell'ottobre 1931, con la constatazione del considerevole miglioramento ottenuto in un caso di morbo di Addison, con l'ingestione di forti dosi di cloruro di sodio e l'iniezione endovenosa di siero ipertonico. Loebe, nel novembre 1932, ne ha pubblicati altri tre casi: ai malati vennero somministrati 10 gr. di sale al giorno, per via orale, ottenendo un cospicuo miglioramento dell'astenia, delle nausee e dei dolori addominali. In uno dei malati si produsse edema palpebrale, per cui la dose venne ridotta a 2 gr., ma il suo stato peggiorò rapidamente, migliorando solo, allorchè la dose giornaliera fu portata a 20 gr. Loebe, Atchlei, Gutmann, Gillson hanno confermato su altri infermi i buoni effetti prodotti dalla somministrazione di sale, in particolare modo sull'astenia e sulle nausee.

Harrop, Weinstein, Soffer e Trescher successivamente, hanno trattato 4 addisoniani, ottenendo anche essi, buoni risultati e così rispettivamente Howel e Sear, ne hanno trattato un caso, con uguali risultati. Marañon in collaborazione con Jimena e successivamente Marañon, Collazo e Jimena in una recente pubblicazione hanno riferito i buoni effetti ottenuti su 12 malati affetti da m. di Addison sul peso, l'appetito, i disturbi digestivi, la pigmentazione, lo stato generale, effetti, che in un infermo, Marañon non esita a definire sorprendenti.

*
* *

Abbiamo avuto occasione di trattare con la reclorurazione due infermi affetti da morbo di Addison. L'importanza dell'argomento che investe non solo un problema terapeutico ma di fisiologia delle capsule surrenali, c'induce ad illustrare gli effetti ottenuti sulle manifestazioni cliniche, sulle alterazioni umorali, sulla evoluzione della entità morbosa, in ciò anche indotti, dalle ancora scarse osservazioni e ricerche sull'argomento.

Osservazione I. — R. Francesca, di anni 38, maritata, donna di casa.

Da circa sei mesi ha cominciato ad accusare un invincibile senso di debolezza, scarso appetito, digestioni penose, a volte diarrea. Visitata per questi disturbi le vennero consigliate cure ricostituenti a base di calcio e arsenico dalle quali non trasse alcun vantaggio, anzi a grado a grado i disturbi suddetti andarono accentuandosi, l'inferma cominciò a dimagrire e a notare l'insorgenza sulla cute di un colorito brunastro più manifesto al volto e alle mani. Nuovamente visitata da un sanitario le venne fatta diagnosi di morbo di Addison.

Clinicamente l'inferma presenta le tipiche manifestazioni della sindrome di Addison. Tipica colorazione brunastra diffusa a tutto il corpo, più accentuata al volto, al collo, al dorso delle mani, alle areole mammarie. Le cicatrici da pregressa vaccinazione vaiolosa si presentano fortemente pigmentate. Macchie di pigmento si osservano anche sulla mucosa del cavo orale.

Pressione arteriosa presa al Riva-Rocci: Mx 80, Mn 40.

Notevole diminuzione della forza muscolare.

L'esame dei vari apparati, non pone in evidenza note patologiche particolari. L'esame radiologico del torace pone in evidenza calcificazioni ilari e fenomeni aderenziali pleurici in corrispondenza della base polmonare di D.

Ricerche di laboratorio:

Reazione di Wassermann: negativa. Esame emocromocitometrico: globuli rossi 3.600.000, globuli bianchi 5800. Emoglobina 0,80; Valore glob. 0,98; Piastrine 248.000. Formula leucocitaria: granulociti neutrofili 62 %; Eosinofili 0; Basofili 0; Monociti 6; Linfociti 32; Cloruremia: 4,70 ‰; Glicemia: 0,88 ‰; Azotemia: 0,38 ‰; Riserva alcalina: 48 cc.; Metabolismo basale + 24; Potassiemia: 29 mmgr. %.

Viene iniziata la somministrazione di cloruro di sodio per bocca alla dose di gr. 8 giornalieri, mescolato parte nel latte, parte somministrato in cachets con bicarbonato. Dopo un mese dalla somministrazione, l'inferma è aumentata 4 Kg. di peso. L'anoressia è scomparsa. Le digestioni sono più facili, i dolori addominali, il vomito e la diarrea del tutto cessati. Alquanto migliorata si presenta la pressione arteriosa Mx. 90, Mn. 45, immutata invece persiste la melanodermia.

Le indagini di laboratorio nuovamente praticate danno i seguenti valori: Cloruremia: 5,80 ‰;Potassiemia: 22 mmgr. %; Glicemia: 0,98 ‰; Azotemia: 0,30 ‰; Riserva alcalina: 52 cc. Metabolismo basale + 28.

La prosecuzione del trattamento per un altro mese mantiene i benefici effetti ottenuti, conservandosi il miglioramento dello stato generale, la diminuzione dell'astenia, la conservazione del peso, la cessazione dei vomiti, dei dolori addominali, della diarrea.

Dell'inferma che per ragioni famigliari si è trasferita in altra città, non abbiamo avuto ulteriori notizie.

Osservazione II. — C. Mario, di anni 27, impiegato, celibe.

Non precedenti patologici di particolare importanza, nel gentilizio. Anamnesi fisiologica normale. Nell'anamnesi remota, rilevabile nel passato dell'infermo un certo stato astenico, una facile esauribilità sia alle fatiche fisiche che mentali, manifestatasi dopo il periodo della pubertà, per cui l'inf. aveva spesso tendenza a stati melanconici, conduceva vita ritirata, non contraeva amicizie. Per questo insieme di disturbi ha praticato più volte nel passato, e a più riprese, intense e prolungate cure di arsenico fosforo e stricnina, ritraendone solo scarsi e passeggeri vantaggi. Verso l'ottobre 1933, grado a grado questo insieme di manifestazioni morbose si è andato sempre più accentuando, l'astenia si è resa più intensa tanto da costringerlo a passare più ore della giornata disteso sul letto, ha cominciato a soffrire di dolori alle regioni lombari, irradiantesi a cintura, ed a notare l'insorgenza di un colorito scuro della pelle, più manifesto al volto.

L'insorgenza nel gennaio 1934, di un attacco influenzale, peggiorò bruscamente il suo stato. Insorse durante la malattia, vomito, qualche scarica diarroica, sudorazioni profuse accompagnate da senso di malessere profondo e da deliqui. Al cessare della febbre, durata circa una settimana, seguì una convalescenza stentata e protratta, tanto che l'infermo sopratutto per l'invincibile stato di debolezza e per il rendersi più manifesto del colorito bruno della cute, si sottopose a nuova visita medica e il sanitario formulò il sospetto di morbo di Addison.

Obbiettivamente si tratta di un individuo di taglia allungata con una costituzione tendente al tipo ipoplasico, con gracilità dello scheletro, deficiente sviluppo in senso antero-posteriore della gabbia toracica, che si presenta allungata e di forma cilindrica. Si notano le tipiche note della sindrome bronzina. Pigmentazione bruna diffusa della cute accentuata al volto, alle areole mammarie, ai genitali, al dorso delle mani, ai gomiti, ai ginocchi. Pigmentazioni si notano pure sulla mucosa gengivale. Pressione arteriosa: Mx. 90, Mn. 55. Intensa astenia muscolare.

L'esame clinico dei vari apparati non rivela note patologiche particolari. L'esame radiologico del torace: qualche calcificazione ilare.

Indagini di laboratorio: Reazione di Wassermann: negativa. Esame emocromocitometrico: globuli rossi 3.200.000. Globuli bianchi: 7300. Hb 62. Valore glob. 0,94. Piastrine: 240.000. Formula leucocitaria: granulociti neutrofili 58 %. Eosinofili 0 %. Basofili 0 %. Monociti 10 %. Linfociti 32 %. Cloruremia: 4,20 ‰. Potassiemia 36,6 mmgr. %. Glicemia 0,80 %. Azotemia: 0,50 ‰. Riserva alcalina: 39,5 cc. Metabolismo basale + 26.

Viene iniziata la somministrazione di sale alla dose di 8-12 gr. al giorno. Dopo un mese di cura l'inf. è assai più sollevato, è aumentato di 2 Kg., si nutre con maggiore facilità e le digestioni sono meno penose. La melanodermia persiste immutata, lievi modificazioni si notano a carico della pressione arteriosa.

Le indagini di laboratorio danno i seguenti valori: Cloruremia: 6,50 ‰. Potassiemia: 20 mmgr. %. Glicemia: 0,94. Azotemia: 0,34 ‰. Riserva alcalina: 45,3 cc. Metabolismo basale: + 32.

Il malato che ha sospeso, per sua iniziativa, la sua cura viene colpito da una crisi

acuta, caratterizzata da estrema astenia, vomiti, diarrea, stato di stordimento, sete intensa, secchezza penosa, invincibile del cavo orale.

La somministrazione di sale nuovamente applicata alla dose di 12 gr. per 4 giorni, accompagnata da ipodermoclisi di 500 cc. di soluzione fisiologica e proseguita successivamente alle dosi di 8-10 gr. al giorno, ha presto ragione di questo acuto episodio.

Attualmente l'inf., a sei mesi di distanza dal trattamento salino, con la somministrazione quotidiana, in media di gr. 6 di sale ha raggiunto un certo grado di equilibrio. L'astenia è molto migliorata presentandosi con una certa accentuazione, solo in seguito a prestazioni fisiche esagerate. L'aumento di peso ottenuto si è conservato. L'appetito è buono e le digestioni facili. I dolori lombari sono del tutto cessati e così pure non si sono più presentati episodi acuti, caratterizzati da diarrea, vomito, stato di stordimento, deliqui.

Il leggiero miglioramento constatato a carico della pressione arteriosa si è mantenuto. Immutata persiste la melanodermia. Le indagini di laboratorio (cloruremia, potassiemia, ecc.), danno risultati essenzialmente identici agli ultimi riportati.

Riassumendo, gli effetti ottenuti sui nostri malati affetti da morbo bronzino, con la somministrazione per bocca di cloruro di sodio, durante un periodo di osservazione da 1 a 6 mesi, possiamo concludere che:

1) il trattamento clorurato ha prodotto buoni risultati. I sintomi sopratutto beneficamente influenzati sono stati: l'astenia, l'anoressia, le penose digestioni, il peso corporeo, le diarree, i vomiti, i dolori addominali.

Abbiamo al contrario notato, scarse modificazioni della pressione arteriosa e nessuna influenza benefica sulla melanodermia;

2) durante un episodio acuto, caratterizzato da vomito, diarrea, estrema debolezza, stato di stordimento (coincidente con la soppressione della terapia reclorurante), la somministrazione di cloruro di sodio alla dose di 12 gr. accompagnata ad ipodermoclisi di soluzione fisiologica di 500 cc., ha avuto rapidamente ragione (in cinque giorni) di questa acuta crisi;

3) la metodica somministrazione di sale (alla dose media giornaliera di gr. 6) in uno dei malati, praticata per 6 mesi ha determinato un certo grado di stabilità nelle condizioni dell'inf. per cui il p. pur presentando le note fondamentali della sindrome addisoniana (melanodermia, ipotensione), vive in un certo stato di equilibrio, rispetto alle condizioni precedenti la cura reclorurante, nel senso che la sua astenia è di lieve grado permettendogli un moderato ed equilibrato lavoro, l'appetito e le funzioni digerenti sono buone, l'aumento di peso ottenuto si è mantenuto stabile, non sono più insorte crisi acute che il p. aveva precedentemente presentato, caratterizzate da vomito, diarrea, dolori addominali, senso di stordimento, deliqui;

4) il miglioramento dello stato generale e di alcuni sintomi, ha nei nostri malati sempre coinciso con il riequilibrarsi delle alterazioni che caratterizzano la sindrome umorale biologica dell'insufficienza surrenale con un ritorno cioè della cloruremia e della potassiemia ai valori fisiologici, con un miglioramento della glicemia, con un ritorno dell'azotemia al tasso normale, con aumento della riserva alcalina;

5) la somministrazione di sale non ha provocato alcun particolare disturbo (edemi, vomiti, diarrea), fatta eccezione di lievi intercorrenti episodi di acidità a carico dello stomaco, facilmente superati, con l'ingestione di lievi quantità di bicarbonato di sodio. Particolare vantaggio abbiamo notato durante l'insorgenza di una crisi acuta, associando alla somministrazione di sale, ipodermoclisi di 500 cc. di soluzione fisiologica;

6) complessivamente possiamo dire, che nei casi trattati la reclorurazone ha recato un notevole miglioramento dello stato generale, ha migliorato alcuni sintomi in rapporto alle condizioni precedenti e la continuazione della cura è riuscita, nel periodo di tempo in cui è stata potuta praticare l'osservazione, a conservare i benefici effetti ottenuti, evitando l'insorgenza di fenomeni acuti.

Il miglioramento della sindrome clinica ha sempre coinciso con un riequilibrarsi della sindrome umorale e in particolare modo con un ritorno ai valori normali del cloruro di sodio e del potassio.

Conclusioni.

Riassumendo sinteticamente, in base alle osservazioni fin'ora documentate dalla letteratura e ai casi da noi studiati, l'ipotesi e concezioni più probative sul rapporto esistente tra alterazioni umorali e manifestazioni morbose

dell'insufficienza surrenale, esaminando la loro importanza sulla genesi dei sintomi, sulla evoluzione e decorso del morbo bronzino, indagando gli effetti che si possono trarre correggendo queste alterazioni biologiche, possiamo trarre, sull'argomento le seguenti conclusioni:

1) nell'insufficienza surrenale sperimentale e nel morbo di Addison, esiste unitamente ad una sindrome clinica, una sindrome biologica, umorale, ugualmente costante e fedele, e secondo ricerche recenti, ancora più precoce delle manifestazioni sintomatiche, tanto da poter costituire un elemento importante per una diagnosi precoce. Per la sua costanza e precocità è su di essa basata una prova biologica (Harrop), atta a svelare le fasi iniziali del morbo di Addison;

2) La sindrome umorale consiste essenzialmente:

— in una alterazione dell'equilibrio ionico del sangue, caratterizzata da una diminuzione del sodio con aumento del potassio;

— in una diminuzione del glucosio del sangue;

— cui si aggiunge, secondo ricerche recenti, una modificazione dei corpi ematici solfidrilici, caratterizzata da una diminuzione del glutatione e della cisteina;

— in una diminuzione della riserva alcalina con aumento dell'azoto non proteico del sangue.

3) Mentre le prime alterazioni (variazioni sodio-potassio, ipoglicemia e probabilmente anche l'alterato comportamento dei corpi ematici solfidrilici) debbono essere considerate delle vere stigmate sanguigne, biologiche, specifiche, dell'insufficienza surrenale, la diminuzione della riserva alcalina e l'iperazotemia, vanno considerate a nostro avviso più come una conseguenza della primitiva alterazione dell'equilibrio ionico del sangue, infatti esse rapidamente scompaiono correggendo, ad es., colla reclorurazione, queste primitive alterazioni umorali, analogamente a quanto avviene per un'altra sindrome umorale, studiata e definita in questi ultimi anni, « l'azotemia cloropenica ».

4) Il rapporto tra le alterazioni descritte e l'insufficienza surrenale corticale, è dimostrata dal fatto, che la somministrazione di ormone corticale impedisce o corregge le alterazioni biologiche provocate negli animali di laboratorio e negli addisoniani, producendo, specie in rapporto agli elettroliti, una situazione inversa a quella che esisteva prima del trattamento.

5) L'importanza del ruolo, che le alterazioni biologiche descritte giuocano nel determinismo della sintomatologia, sul decorso e sulla evoluzione dell'insufficienza surrenale sperimentale e nel morbo di Addison, è provata dal fatto che correggendo queste alterazioni umorali, all'infuori della somministrazione dell'ormone corticale specifico, somministrando gli elementi in carenza (sodio) si ottiene non solo, la correzione della sindrome biologica, ma favorevoli risultati sulle manifestazioni cliniche, sulla evoluzione della entità morbosa, ottenendo effetti definiti in alcuni casi sorprendenti (Marañon), tanto da dover considerare la terapia reclorurante del morbo bronzino, un rimedio ormai acquisito, insostituibile, una vera cura base del morbo di Addison.

Occorrono ancora più precise indagini per poter attribuire alla cisteina o al glutatione, la medesima importanza del cloruro di sodio come terzo medicamento dell'insufficienza surrenale, adoperando, ciò che fino ad ora non è stato fatto, queste sostanze da sole, non associate al sale.

6) In base alle osservazioni documentate dalla letteratura ed ai dati da noi rilevati, l'orientamento terapeutico più conveniente, di fronte ad un malato affetto da morbo di Addison consiste attualmente: nella somministrazione dell'ormone corticale, sopratutto, nelle fasi acute della malattia, nelle crisi cioè d'insufficienza surrenale e durante l'insorgenza di una malattia intercorrente e negli interventi chirurgici, analogamente a quanto viene fatto nel diabete con l'insulina, essendo queste cause capaci come è noto di provocare nell'addisoniano, da sole, crisi acute anche mortali.

Con questo, non si vuol dire che la somministrazione metodica dell'ormone corticale non rappresenti un cospicuo vantaggio nel trattamento dell'entità morbosa, ma l'attuazione di questa terapia è ostacolata da tre fattori; la difficoltà di trovare preparati veramente puri ed efficaci ed il loro altissimo costo. Lisser, Taylor e Leet, calcolano ad es. a 500-1500 dollari il costo per un anno di una cura di estratti, il che costituisce, nel più dei casi, una spesa proibitiva. Il terzo fattore è dato dall'osservazione che, usando il medicamento, non infrequentemente, è stata osservata con il tempo, l'insorgenza di uno stato di cortico-resistenza. Infermi, cioè, che reagivano al loro inizio, anche in fase di collasso a determinate dosi di estratti, dopo qualche mese hanno bisogno, nelle medesime condizioni, di dosi 8-10 volte maggiori, fino a che il sopraggiungere di una crisi più grave, anche l'uso di dosi enormi (tremendous amounts), non è più sufficiente a scongiurare la morte.

Hartmann ha notato che questa cortico-resistenza, che egli chiama « stato irreversibile, sopravviene specie in malati colpiti da numerose crisi gravi di collasso. A spiegare questo stato di refrattarietà al medicamento, Collip ha emesso l'ipotesi, che questa cortico-resistenza sia dovuta al formarsi di « antiormoni » di anticorpi cioè, specifici rilevati nel sangue di animali trattati con estratti glandolari. Non è improbabile che anche la cortico-resistenza notata in alcuni addisoniani, sia dovuta alla formazione di un antiormone surrenale capace di annullare l'azione degli ormoni corticali iniettati e forse di inibire anche l'azione dell'ormone elaborato dallo stesso soggetto. Attualmente si pensa che la formazione di questi anticorpi sia dovuta non già all'azione antigene degli ormoni, ma ad impurità contenute negli estratti, ad albumine, cioè, specifiche legate esse stesse all'ormone corticale.

Preziosa risulta quindi l'azione di un secondo trattamento terapeutico, il cloruro di sodio, la cui base fisiologica di azione, il cui punto di attacco curativo, è stato così bene documentato dallo studio delle alterazioni umorali dell'insufficienza surrenale, specie dalle modificazioni dell'equilibrio ionico del sangue (variazioni sodio-potassio).

Contrariamente all'ormone corticale, che costituisce un trattamento d'urgenza, il cloruro di sodio deve essere considerato il medicamento base del morbo bronzino. Esso va somministrato in tutti i casi, ininterrottamente, nelle fasi di remissione del male come nei periodi acuti, associato in queste fasi all'ormone corticale. L'interruzione del medicamento è estremamente pericolosa, in quanto sono stati descritti casi, in cui la soppressione del cloruro di sodio per 2-3 giorni, è stata capace di provocare una acuta e grave crisi d'insufficienza surrenale.

Le dosi da somministrare, come per ogni medicamento, non possono

essere fisse, variano da caso a caso, e nello stesso malato, in fasi diverse della malattia.

Le dosi medie, che meglio ci hanno corrisposto, sono state dai 4-8 gr. al giorno, suscettibili di essere ridotte nelle fasi di compenso, aumentate nei periodi acuti, somministrando il cloruro di sodio con il latte o in cachets con quantità doppie di bicarbonato di sodio.

Nelle fasi acute, gravi, in periodi di collasso, si può ricorrere oltre che alla somministrazione per os, anche o solamente alla via endovenosa, iniettando, come ha proposto Rivoire, 20 cc. di una soluzione fisiologica ipertonica al 20 %, quotidianamente o a giorni alterni.

In casi gravi, data la costante ed intensa disidratazione di questi malati, abbiamo osservato eccellenti risultati associando alla somministrazione di sale per bocca o per via endovenosa, ipodermoclisi di soluzione fisiologica di 250-500 cc., ripetuti due volte nella giornata.

Per quanto riguarda l'uso di un terzo medicamento, la cisteina o il glutatione, mi riporto a quanto prima è stato detto sull'uso di queste sostanze, essere cioè necessario prima di poter emettere ancora un giudizio sulla loro azione nel modificare le alterazioni umorali ed in particolare modo, le modificazioni dei corpi ematici solfidrilici e nell'influenzare la sintomatogia e l'evoluzione del morbo bronzino, di usare queste sostanze da sole, non associate, come fin'ora è stato fatto, al cloruro di sodio, alla cui azione possono essere riportati gli effetti benefici registrati dagli AA.

7) Circa il meccanismo d'azione attraverso cui il cloruro di sodio, riesce ad apportare i suoi benefici effetti nell'insufficienza surrenale, in base allo studio delle alterazioni biologiche umorali è probabile che esso possa identificarsi in una fisiologica azione di controllo esercitata dalla corteccia surrenale sull'equilibrio dello stato ionico del sangue (variazioni sodio-potassio), analogamente all'azione esercitata ad es. dalle paratiroidi sul metabolismo del calcio, della tiroide sullo iodio, del pancreas sugli idrati di carbonio.

Questo modo di vedere ci rende ragione degli effetti benefici ottenibili, sulla sindrome umorale, sulle manifestazioni cliniche e sulla evoluzione della malattia, somministrando sia l'ormone specifico regolatore di questa attività, come correggendo artificialmente le alterazioni umorali, somministrando gli elementi in carenza (cloruro di sodio e forse cisteina).

Ci sembra, a questo proposito, singolarmente suggestiva ed importante, l'affinità sintomatica tra manifestazioni cliniche « dell'azotemia cloropenica » e delle fasi acute dell'insufficienza surrenale, aventi ancora in comune le medesime alterazioni biologiche, uno stesso elemento in deficienza, il cloruro di sodio, presentando ambedue la stessa pronta sensibilità curativa di fronte alla somministrazione, con la reclorurazione, del comune elemento in carenza. È quindi probabile l'ipotesi che nella genesi, specie delle fasi acute, gravi, del morbo bronzino, l'alterazione primitiva che giuoca il ruolo principale sia costituita dall'alterato rapporto degli elettroliti del sangue, prodotta dalla insufficienza surrenale corticale, cui segue ed è legata la grave intensa disidratazione, caratteristica di questi malati, l'iperazotemia e l'acidosi, così frequenti ad osservarsi nelle fasi terminali della malattia. È intuitivo che ristabilendo, con la reclorurazione, l'equilibrio ionico del sangue si riesce ad evitare la disidratazione, a riportare il tasso dell'azoto ai valori normali e a riequilibrare il complesso acido base del sangue, e s'intende pure

il benefico effetto che abbiamo osservato nei nostri malati in fase acuta, somministrando cospicue quantità di acqua (ipodermoclisi) per la contemporanea deficienza anche di questo elemento.

Quanto spetti poi unicamente all'azione propria diretta delle glandole surrenali e dei suoi ormoni, nella regolazione di questa fisiologica funzione e quanto alle modificazioni funzionali indotte nelle altre glandole endocrine (ad es. ipofisi), dalla primitiva alterazione dei surreni per quella intima correlazione funzionale, che lega ed armonizza tutto il sistema ormonico, non è possibile precisare ed il suo studio costituisce un campo di ricerche e di osservazioni ancora in piena evoluzione.

Non ci sembra a questo proposito privo d'interesse quanto ha osservato Collip in tre casi di morbo di Addison, e cioè i buoni risultati ottenuti con la somministrazione di estratti ipofisari, tenendo presente la possibilità, tra le funzioni di questa glandola, della secrezione di un ormone stimolante la vitalità e la funzione della corteccia surrenale, osservazione che costituisce anche essa un nuovo campo di indagine nella terapia del morbo bronzino.

Ad ogni modo, possiamo senz'altro affermare, che con la equilibrata e diligente applicazione di queste norme terapeutiche, riservando ulteriori studi all'azione della sola cisteina, è possibile prolungare la vita degli addisoniani, impedendo o attenuando, entro certi limiti, il presentarsi di crisi acute, il che costituisce in una malattia a prognosi così grave e nella quale l'opera del medico poteva dirsi nulla, un indiscutibile successo.

RIASSUNTO.

L'A. esaminate le alterazioni umorali che accompagnano l'insufficienza surrenale sperimentale e la sindrome di Addison, ne discute la possibile genesi, l'importanza sul determinismo della sintomatologia, sull'evoluzione e il decorso dell'entità morbosa. Vengono riferiti i risultati ottenuti in questi ultimi tempi sulle manifestazioni cliniche e sul decorso del morbo bronzino, correggendo, con la reclorurazione, queste alterazioni umorali. L'A. riporta infine il contributo di osservazioni personali.

BIBLIOGRAFIA.

BAUMANN a. KURLAND. *Biochemical studies on adrenal insufficiency*. Journ. of biological chemistry, t. 171, 1921, p. 281.

BINET et WELLER. *Sur la physiologie des capsules surrénales*. Paris Médical, 1er Juillet 1933, p. 31.

CANTOR et SCOTT. *Treatment of Addison's disease with an extract of adrenal gland*. Endocrinology, mag.-giu. 1934, p. 341.

COLLIP et ANDERSON. *Antithyreotropic principle of anterior pituitary*. The Lancet, vol. 1, n. 76, 13 genn. 1934.

GAMBLE and ROSS. Amer. Journ. Dis. Child., t. 25, 1923, p. 470.

HARROP, SOFFER, ELLSWORTH et CREUBER. *Adrenal cortical therapy of Addison's disease*. The Journal of the American medical Association, t. 100, 1933, p. 1850.

HARTMANN. *Cortin, vital hormone of adrenal cortex*. Endocrinology, lug.-ag. 1930, p. 229.

HOWEL. The Lancet, t. 226, 1934, p. 1116.

KENDALL, MASON, MC KENSIE, MYERS et KOELSCHE. *Isolation in crystalline form of the cortical hormone of the suprarenals*. Proceedings- Staff meeting Mayo clinic, 25 aprile 1934, p. 245.

KINGOV, ZILLESSEN and ROWNTREE. Endocrinology, t. 18, 1934, p. 361.

LEOBARDY et LABESSE. *Le traitement de la maladie d'Addison par la cystéine*. La Presse Médicale, 1934.

LISSER, TAYLOR et LEET. *The adrenal cortical therapy of Addison's disease in Clinical practice*. Endocrinology, mag.-giu. 1934, p. 333.

LOEB. *Action of sodium hydrochloride upon Addison's disease.* Science, t. 76, 1932, p. 420.
LOEB, ATCHLEY, BENEDICT et LELAND. Journal of experimental Medicine, t. 57, 1933, p. 775.
LOEB, ATCHLEY, GUTMANN and JILLSON. Proc. Soc. Exp. Biol. and Med., t. 31, 1933, p. 130.
LOEB. Proc. Soc. Exp. and Med., t. 30, 1933, p. 808.
MARINE and BAUMANN. Amer. Journ. of Physiol., t. 71, 1927, p. 281.
MARAÑON, COLLAZO, BARBURO y TORRES. Arch. de Med., Cirug. y Especialidades, t. 27, 1934, p. 893.
ID. Ibid., t. 37, 1934, p. 1153.
ID. Ibid., t. 27, 1934, p. 698.
MARAÑON y JIMENA. Anales del Instituto de Patologia Medica del Hosp. Gen. de Madrid, 1933-1934.
MARAÑON und MORROS. Endokrinologie, t. 5, 1920, p. 185.
PENDE. *Endocrinologia.* Casa Ed. Vallardi, 1934.
R. RIVOIRE. *L'ormone cortico-surrénale.* La Presse Médicale, 13 genn. 1932, p. 66.
ID. *Les acquisitions nouvelles de l'Endocrinologie.* Masson, 1935.
R. RIVOIRE, BOISSEAU, DESTREES et LUIGI. *Le traitement de la maladie d'Addison.* Bull. et mémoires de la Société de Méd. de Nice, apr. 1935.
SWINGLE et PFIFFNER. *The effect of sodium chloride administration upon adrenalectomized dogs not receiving extract.* American Journal of physiology, t. 108, 1934, p. 159.
SEARS. The Lancet, t. 226, 1934.
STEWART et ROGOFF. *The effect of adrenal cortical extracts upon decapsulated cats.* American Journal of physiology, 1928, p. 639.
VON ARNAY et LENGYEL. *Die Milchsäurebildung bei Muskelarbeit nach Entfernung der Nebennieren.* Biochem. Zeitschrift, t. 239, 1931, p. 128.
ZWEMER et SULLIVAN. *Blood chemistry of adrenal insufficiency in cats.* Endocrinology, genn.-feb. 1934, p. 97.

III.

ISTITUTO DI ANATOMIA PATOLOGICA DELLA R. UNIVERSITÀ DI ROMA
diretto dal Prof. GUIDO SOTTI.

OSPEDALE AL POLICLINICO UMBERTO I DI ROMA
VIII PADIGLIONE DI MEDICINA, diretto dal Prof. A. CARDUCCI.

Note istologiche intorno a tre casi di " febbre eruttiva „

per il dott. CARLO COSTANZI, aiuto medico degli Ospedali Riuniti.

La presente nota si propone di illustrare e commentare alcuni reperti istologici osservati in qualche caso di « febbre eruttiva », nell'intendimento di meglio precisare talune analogie o differenze da quanto si osserva nel tifo petecchiale, presunte o dimostrate.

Non si tratta — come risulterà chiaro dal contesto — di uno studio sistematico e completo sulle alterazioni reperibili dei vari organi e tessuti, ma semplicemente di alcuni rilievi istologici, desunti dal materiale a nostra disposizione, forse non privi di interesse e che potranno servire a fissare qualche punto per ulteriori studi o quanto meno a promuovere altre ricerche intorno all'argomento. Noi stessi ci proponiamo di continuarle e di completarle, se avremo l'opportunità di eseguire indagini sistematiche, pur conoscendo quanto sia difficile di seguire al tavolo anatomico una malattia che per sè stessa non è letale, avendo anzi per caratteristica clinica fondamentale la benignità del decorso.

La difficoltà di avere a disposizione altro materiale di ricerca, ci ha persuasi a render note le nostre osservazioni, anche se circoscritte soltanto ad

alcuni organi o tessuti, riservandoci di estenderle in seguito, non appena sarà possibile.

Nella descrizione dei preparati istologici ci riferiremo alle microfotografie allegate, convinti che meglio di ogni descrizione — per quanto accurata — valga la documentazione attraverso il microfotogramma che riproduce con netta evidenza le alterazioni.

Ma prima di esporre i dati clinici, necroscopici e istologici, concernenti il nostro studio, riteniamo opportuno di riassumere in breve lo stato attuale delle nostre conoscenze sulla cosidetta « febbre eruttiva », in attesa che più sicure notizie intorno al problema etiologico rendano possibile di meglio definirne la posizione nosografica.

Col nome di « febbre eruttiva » Carducci A. descrisse nel maggio 1920 quindici casi di una speciale forma morbosa, osservata a Roma dal 1910 in poi, caratterizzata clinicamente da due sintomi principali: febbre a tipo continuo remittente ed eruzione cutanea papulo-nodulare. Tale malattia infettiva fu dall'A. distinta dal tifo esantematico genuino, anche dalla sua forma endemica benigna (o morbo di Brill), per la persistente mancanza di contagiosità in tutti gli anni, per l'esantema di tipo non emorragico ed a sede speciale, per l'assenza di leucocitosi, per la negatività della siero-reazione di Weil-Felix e la costante benignità della prognosi.

Contemporaneamente Falcioni (1920) pubblicò alcune note su di una speciale malattia riscontrata a Roma, simile a quella descritta da Carducci, la quale venne però giudicata affine alle porpore reumatiche.

Ricordiamo che, prima di questi AA., Bignami A. aveva riferito nel 1911 le storie cliniche di quattro malati, che avevano presentato in Roma una malattia sui generis, da lui denominata « eritema essudativo grave ». Però non è sicuro che questi casi siano identificabili colla febbre eruttiva per l'inizio lento della temperatura, il tipo dell'esantema, la presenza di leucocitosi ed il decorso più grave (Carducci, Boinet e Piéri, Cannavò).

In seguito, alcuni allievi di Carducci si sono occupati dell'argomento (Cesari, Filippella, Cavalletti), sostenendo sempre l'individualità nosologica della febbre eruttiva, e benchè gli ultimi due ottenessero in qualche caso la siero-reazione agglutinante per il Proteus X 19, ne hanno riaffermato la separazione dal tifo esantematico per il criterio epidemiologico, i dati clinici e per il comportamento di alcune prove di laboratorio, tra cui la mancanza di recettività della cavia. Però contro questa concezione si oppone Pecori (1929) che, dopo avere segnalato (1927) l'importanza del cane come serbatoio e della zecca (Rhipicephalus sanguineus) come vettore del virus, sostiene l'identità della febbre eruttiva col tifo esantematico benigno (o morbo di Brill) da una parte non attribuendo importanza alle piccole differenze sintomatologiche dipendenti dal grado di gravità della forma morbosa, e non accordando troppo valore alla negatività delle inoculazioni negli animali perchè non sufficientemente studiate; d'altra parte riconoscendo analogie cliniche, anatomo-istologiche e sierologiche (reazione di Weil-Felix tardivamente positiva nella prima) tra le due malattie. Secondo l'A. il virus della febbre eruttiva deriva da quello del dermotifo vero, epidemico, attenuatosi o modificatosi nel passaggio attraverso un ospite inadatto, probabilmente la zecca. Perciò dà alla malattia riscontrata in Roma il nome di « dermotifo benigno, estivo, non diffusibile ».

Delineatesi in tal modo le due concezioni unicista e dualista sull'inter-

pretazione dei rapporti nosologici tra febbre eruttiva e tifo esantematico, Carducci A. è ritornato nel 1932 sulla questione, affermando con grande equilibrio che, sulla base dei dati clinici e di laboratorio, la seconda concezione può ancora sostenersi, pur non negando l'esistenza di qualche cosa di comune tra le due malattie, forse perchè il virus originariamente unico si è nella febre eruttiva notevolmente differenziato o perchè si tratta di due virus affini. Non sono mancati i fautori dell'una e dell'altra ipotesi, basandosi sui risultati di ricerche di laboratorio ed anche di quelle anatomo-istologiche.

Così Cannavò (1932) della Scuola di M. Ascoli, riscontrando la siero-reazione di Weil-Felix frequentemente negativa, anche nel periodo inoltrato della malattia, risultandogli prive di fenomeni patologici le inoculazioni di sangue di malati e di poltiglia di zecche infettate negli animali di laboratorio (cani, cavie, ratti albini), anche dopo successivi passaggi con sangue ed organi degli animali sacrificati, infine trovando all'esame istologico delle papule cutanee alterazioni simili, ma non identiche a quelle del dermotifo ed anche della febbre delle Montagne Rocciose, ammette la possibilità di una parentela più o meno lontana fra i vari tipi di virus esantematico, per cui le affezioni da esse causate, pur differendo clinicamente tra loro e pur avendo l'agente etiologico e le modalità di trasmissione diversi, possono presentare alcuni caratteri comuni.

D'altra parte le numerose ricerche fatte da Reitano e Boncinelli (1932) presso la Scuola di Vernoni, hanno portato a risultati assai interessanti. Nei cani portatori di zecche (Rhipicephalus sanguineus) è possibile riscontrare la sieroreazione di Weil-Felix positiva nel 19 % dei casi. L'inoculazione del virus, contenuto nelle zecche, nel sangue del cane e nel sangue dei malati, determina nelle cavie e nei ratti albini alcune elevazioni termiche o vere forme febbrili e delle alterazioni anatomiche (liquido limpido nel cavo peritoneale, iperemia del cervello e dei testicoli) che consentono di affermare la loro sensibilità all'inoculazione. I fenomeni d'iperemia osservati nel cervello e nei testicoli degli animali non si accompagnano però a lesioni istologiche infiammatorie peri ed endovascolari, come si riscontra nel tifo esantematico vero. Il virus è trasmissibile attraverso vari passaggi in cavie e ratti bianchi, potendosi riprodurre la malattia in forma tipica od inapparente nell'uomo inoculato con poltiglia di cervello e con sangue di animali del terzo passaggio. È possibile anche ottenere talvolta nell'uomo una sindrome tipica, inoculandogli direttamente il virus contenuto nelle zecche del cane. In una malata poi si è potuto isolare dal sangue un germe rickettsiforme, usando un terreno speciale di coltura, proposto da Vernoni.

Cosicchè con queste esperienze di laboratorio vengono messi in luce molti punti di contatto tra la febbre eruttiva ed il vero tifo esantematico, che prima erano negati.

Un'altra prova di ciò viene data da Sampietro (1932), il quale dimostra in maniera definitiva la recettività della cavia verso il virus della febbre eruttiva, ottenendo non solo la reazione febbrile, ma anche una tumefazione infiammatoria dei testicoli (1).

(1) Ulteriormente Cannavò (*Riforma Med.*, 1934) è riuscito a produrre con la poltiglia di ripicefali un'affezione esantematica in una scimmia inferiore (cebo cappuccino) e col sangue di questa una malattia febbrile letale con vaginalite in alcune cavie.

Le ricerche fatte in Italia sulla malattia descritta da Carducci trovano riscontro in quelle eseguite su un'altra affezione, segnalata nel 1925 a Marsiglia da D. Olmer e denominata « febbre esantematica del Mediterraneo », la quale è riconosciuta simile sia alla « febbre eruttiva » di Roma, sia alla « febbre nodulare (boutonneuse) » descritta a Tunisi da Conor e Bruch nel 1910, sia alla « febbre purpurica » delle Montagne Rocciose, sia alla « febbre fluviale » del Giappone, e ad altre forme ancora.

Perciò sulla questione dei rapporti tra febbre eruttiva e tifo esantematico, hanno valore anche le ricerche analoghe fatte in queste malattie similari. Tra le più importanti ricordiamo, per es., che nella febbre esantematica venne messa in evidenza una lesione cutanea, dall'aspetto di un'escara nerastra -- « tache noire » di Boinet e J. Piéri (1927) — riscontrabile forse con minore frequenza anche nella febbre eruttiva, la quale rappresenta la porta d'inoculazione del virus per mezzo della zecca. Tale lesione invece manca nel tifo esantematico.

Così pure è possibile trasmettere alla scimmia la febbre esantematica (Burnet e Olmer 1928) mediante l'inoculazione di sangue dei malati, senza però produrre nell'animale l'immunità verso il tifo esantematico (immunità crociata negativa).

Infine mentre Boinet, Piéri e Dunan (1928) hanno ottenuto sempre risultati negativi, inoculando la cavia col virus della febbre esantematica, invece Troisier e Cattan (1931) dimostrano che l'animale è recettivo per esso, come lo è per il virus del tifo esantematico, potendo però reagire soltanto con elevazioni febbrili.

In conclusione molte conoscenze, specialmente sperimentali, che prima allontanavano la febbre eruttiva e le forme morbose similari dal tifo esantematico vero, mostrano invece una certa affinità tra queste malattie, « ma non permettono ancora di fare deduzioni circa l'analogia e l'identità del loro virus » (Reitano e Boncinelli).

Sembra quindi giustificato quanto afferma A. Lemierre (1934) che le febbri esantematiche, trasmesse dalle zecche e diffuse in tutto il mondo, devono essere separate dai tifi esantematici: tanto da quello classico o storico, trasmesso all'uomo dal pidocchio, quanto da quello murino, trasmesso dalle pulci. Però ambedue i gruppi di malattie, benchè diversi, presentano « un'aria di famiglia »: colpiscono l'uomo coll'intervento di un parassita inoculatore, insetto od acaro; hanno come agenti specifici, microrganismi morfologicamente quasi identici — le Rickettsiae — che determinano la comparsa della reazione di Weil-Felix; infine ad eccezione del tifo storico, malattia essenzialmente umana, verso la quale sono specialmente sensibili i roditori, le altre infezioni hanno tutte in natura come serbatoi di virus sopratutto i roditori.

Appare perciò seducente l'ipotesi di Nicolle che l'origine di questo gruppo di infezioni sarebbe stato un unico virus, dapprima patogeno per i roditori, ma che allargando la sua area geografica e trasmesso accidentalmente all'uomo per mezzo di parassiti cuticolari, si sarebbe evoluto e differenziato nel corso dei secoli in ceppi secondari, diversi tra loro soltanto per alcuni caratteri accessori, ciascuno dei quali è divenuto la causa determinante di una delle malattie umane esantematiche.

Le prime ricerche sulle alterazioni anatomiche riscontrabili nella febbre eruttiva, sono quelle di Filippella (1923). All'esame istologico di sezioni

di una papula escissa in piena evoluzione (in VI^a giornata di malattia) e colorate alcune coll'ematossilina ed eosina, altre col Giemsa, si è trovato il seguente reperto: « normale struttura della pelle nei suoi vari strati; lo strato epidermico presenta tra le lamelle cornee numerose emazie stravasate, tra le quali si riconoscono anche elementi bianchi, prevalentemente linfociti (emorragie intraepidermiche); non vi sono alterazioni del corpo mucoso di Malpighi, al disotto del quale, negli strati profondi del derma, si riconosce intorno ad alcuni vasi sanguigni, un'infiltrazione parvicellulare a tipo linfocitoide, a piccoli focolai, dove si riconoscono anche cellule plasmatiche. Non si riscontrano parassiti ».

Da ulteriori ricerche più ampie fatte da Pecori nel 1927, in una giovane donna di 25 anni, risulta l'esistenza di leggero edema sottoaracnoideo; intensa iperemia della sostanza cerebrale; rigonfiamento torbido del miocardio, del fegato e dei reni, iperemia passiva dei lobi superiori di ambedue i polmoni e normale volume della milza, la cui capsula è liscia. Praticando nello stesso caso l'esame istologico di frammenti di pelle con elementi eruttivi, si notano alterazioni caratteristiche dei minimi vasi, consistenti in tumefazione e degenerazione dell'endotelio ed in infiltrazioni perivasali a focolai, prevalenti nel derma reticolare e aventi, quasi nella totalità, come centro, focolai emorragici.

Anche in un altro caso, di un uomo di 62 anni, morto in VIII giornata per polmonite nel lobo superiore sinistro, all'esame microscopico della cute Dionisi (1928) riscontra attorno ai vasi arteriori e venosi, di più nel derma reticolare, meno nel papillare, ma anche nelle diramazioni vascolari vicine alle ghiandole sudorifere, la presenza di infiltrati non diffusi, bensì a focolaio, costituiti da linfociti. In alcuni punti fa parte dell'infiltrato anche una piccola quantità di globuli rossi, dai quali dipendono le petecchie. Nello stesso anno in un'altra autopsia di un vecchio di 76 anni, il quale, malato di febbre eruttiva di media entità, era deceduto dopo 15 giorni di apiressia con sintomi cardio-polmonari e gravi decubiti, l'A. trova: cuore flaccido, focolaio di gangrena polmonare nel lobo superiore del polmone destro, congestione ed edema di ambedue i polmoni, in soggetto arterio-sclerotico, prostatico, con vescica a colonne e dilatazione della pelvi renale. L'esame microscopico di alcuni frammenti di cute conferma la esistenza di lievissimi infiltrati pericapillari, più evidenti nel limite tra derma papillare e derma reticolare, senza però alterazione dei vasi delle glandole sudorifere.

Pure dalle ricerche di Boinet, F. Piéri e Dunan, fatte nell'ottobre 1928, risultano alterazioni simili. In corrispondenza della papula l'epidermide è sollevata: o scollata dal derma, o piuttosto separata nei tratti più profondi del corpo mucoso di Malpighi, per la suffusione emorragica. A livello del derma papillare i capillari sanguigni sono congestionati e circondati nei loro punti più profondi da piccoli noduli d'infiltrazione, che sono formati da linfociti e da istiociti; più raramente vi si riscontrano alcuni polinucleari neutrofili, alcuni plasmociti (plasmazellen) e dei mastociti (mastzellen). La trama connettivale del derma non presenta alterazioni, nè si rinvengono elementi parassitari. In corrispondenza dell'escara cutanea, formatasi nel punto d'inoculazione del virus, le alterazioni sono meno importanti: la soluzione di continuo dell'epidermide è in via d'epidermizzazione ed i capillari sono normali.

Ricerche ancora più profonde, ma sempre limitate alle alterazioni cuta-

nee, sono quelle di D. Olmer e F. Olmer (1929) fatte in collaborazione con Caudière. L'esame di una maculo-papula allo stadio iniziale dimostra che le lesioni sono sempre dello stesso tipo e presentano soltanto minime variazioni d'intensità. L'epidermide è normale e il derma lo è ugualmente nella struttura generale, senza alcuna alterazione della trama connettivale. Si osservano solo modificazioni dei piccoli vasi del derma, precapillari e capillari, che sono circondati da elementi leucocitari, disposti a guisa di manicotti non tanto spessi e non estesi a grande distanza dal vaso. Esaminando un vaso sezionato secondo la lunghezza, si constata che la guaina leucocitaria è di spessore abbastanza uniforme per un largo tratto, come se la causa patogena abbia agito in modo uniforme. Gli elementi leucocitari che costituiscono la guaina perivascolare sono linfociti e monociti in proporzioni uguali, ai quali si aggiungono sempre alcune mastzellen (mastociti); eccezionalmente si riscontrano uno o due polinucleari neutrofili od anche dei plasmociti.

L'endotelio dei capillari è normale e non si presenta mai tumefatto, così pure non si osservano obliterazioni vascolari. Mancano anche nelle cellule endoteliali, su sezioni colorate col Giemsa, formazioni che possano essere interpretate come parassiti. I vasi di calibro più grande, arteriole e venule, sono in genere prive di ogni lesione.

Quando la maculo-papula ha subito la trasformazione purpurica, l'epidermide, secondo gli AA., si presenta sollevata nella porzione centrale, per scollamento del derma o per semplice separazione in seguito a suffusione emorragica. I capillari del derma papillare sono molto congestionati e turgidi, mentre quelli più profondi presentano soltanto le alterazioni descritte nella fase iniziale. Invece all'esame dell'escara si riscontra solo la soluzione di continuo dell'epidermide, mentre i capillari non mostrano congestione, nè infiltrati leucocitari perivascolari. Mancano anche le suffusioni emorragiche.

Nello stesso campo pure le ricerche di Cannavò (1932), fatte su un frammento di cute con due papule (prelevato in XII^a giornata di malattia), dimostrano forte congestione dei vasi e presenza di un processo d'infiltrazione localizzato. Nella zona sottoepidermica si notano processi di infiltrazione attorno ai vasi, le cui pareti si presentano integre; solo in alcuni capillari sanguigni si osserva proliferazione dell'intima, il cui endotelio è pluristratificato. Il processo di infiltrazione è fatto prevalentemente da elementi di tipo monocitario ed istiocitario. Anche secondo l'A., all'infuori di lievi fatti di iperplasia che si riscontrano in corrispondenza dello strato basale dell'epidermide, nessun'altra alterazione particolare si nota a carico di essa e della struttura del derma, del sistema pilifero e delle glandole sebacee. Cannavò, oltre a ciò, insiste sulla mancanza di lesioni necrotiche delle pareti vasali, le quali, a differenza di quanto si riscontra nel tifo esantematico, danno la ragione dell'assenza di emorragie cutanee nella febbre eruttiva.

Ma lo studio più completo delle alterazioni cutanee in questa malattia, è quello di Jean Piéri, fatto insieme a Mosinger (1932). Anche secondo questi autori non si riscontra alcuna tipica lesione istologica in corrispondenza dell'escara d'inoculazione: vi è solo la soluzione di continuo dell'epidermide, la quale mostra il processo d'epidermizzazione in atto. Invece sulle papule mentre la epidermide è intatta, nella zona papillare e sottopapillare del corion, in tutti gli strati del derma ed anche nel pannicolo adiposo,

sono disseminati numerosi noduli e strisce di natura infiammatoria, localizzati intorno ai vasi, alle glandole sudoripare, ai follicoli piliferi ed alle glandole sebacee. È possibile però che la localizzazione perisudoripara e peripilare sia soltanto apparente per eccessiva estensione del processo flogistico dalla primitiva sede perivascolare. La lesione essenziale dei capillari è costituita da un'endotelite, con rigonfiamento, mobilizzazione e metamorfosi reticolare delle cellule endoteliali. Non esistono in alcuna parte segni di vasodilatazione; invece le alterazioni producono una diminuzione del lume capillare sia per disposizione embricata delle cellule tumefatte attorno ad esso, sia per formazione di bottoni endoteliali intracapillari, che possono riempire completamente il vaso, sia per disposizione a palizzata degli elementi endoteliali. La metamorfosi reticolare di questi elementi si svolge in tale maniera: si ha la mobilizzazione dell'endotelio, il cui nucleo si arrotonda, mentre il corpo citoplasmatico diviene ramoso e si anastomizza colle cellule vicine per mezzo dei prolungamenti. Così il capillare è trasformato in un tessuto reticolato, nelle cui maglie possono essere contenute le emazie, come si verifica in alcuni angio-reticolomi. Anche i vasi precapillari e le venuzze presentano le stesse reazioni endoteliali, e come conseguenza della descritta endovascolarite, si può avere: la trombosi, che in genere è tardiva, la suppurazione o la rottura della parete vasale con emorragia interstiziale.

Mentre la lesione vascolare è essenzialmente endoteliale, il nodulo infiammatorio perivasale è sopratutto istiocitario. Gli istiociti pericapillari si moltiplicano e formano intorno al vaso una guaina costituita da 3 a 8 strati di cellule che producono lungo il tragitto del vaso ispessimenti successivi. Gli elementi cellulari originati dai fibroblasti, sono voluminosi e presentano il nucleo rotondo od ovoidale, talvolta frastagliato, con cromatina abbastanza abbondante e spesso con nucleo acidofilo. All'inizio il corpo citoplasmatico, rigonfio, conserva i suoi prolungamenti anastomotici, benchè le maglie della rete intercellulare siano molto allargate per l'edema; in seguito gli elementi perdono le connessioni colle cellule vicine, i prolungamenti si accorciano e la cellula diventa angolosa o rotonda. Gli infiltrati perivascolari in principio sono sforniti di linfociti e di polinucleati, i quali divengono abbondanti nella successiva evoluzione, mentre sono sempre molto rari i plasmociti. I noduli flogistici perisudoripari e peripilari sono costituiti come quelli che circondano i vasi capillari. I follicoli piliferi sono sempre normali; invece le glandole sudoripare, pur non mostrando le alterazioni notate da Wolbach, Tood e Palfrey nel tifo esantematico, talvolta presentano la dissociazione dei tuboli per il processo infiammatorio. Lontano dai noduli il tessuto dermico non rivela alcun segno di flogosi.

Riassumendo, le lesioni cutanee determinate dal virus della febbre eruttiva sono caratterizzate essenzialmente dalla reazione di tutti gli elementi locali del sistema reticolo-endoteliale: ricordano perciò molto da vicino quelle causate dal virus del tifo esantematico. Tuttavia, secondo Piéri, se ne distinguono per la tardiva comparsa sia dei linfociti e dei polinucleari nei noduli perivascolari, sia della trombosi, la quale, ad onta delle alterazioni endoteliali, consente a lungo la libera circolazione del sangue.

Caso I. — R. Attilio, di anni 54, coniugato, pittore.

Il 25 agosto 1933 ha cominciato ad avvertire dolori agli arti inferiori, diffusi poi alla regione lombo-sacrale ed alle spalle. Già da 2-3 giorni aveva forte astenia ed inappetenza. Il 26 agosto ha constatato la febbre a 38°,5, salita poi a 39°, accompagnata da

forte sudorazione. I dolori agli arti e la febbre si sono mantenuti nei giorni seguenti, in cui sono comparsi singhiozzo fastidioso e forte affanno. Non c'è stata cefalea, nè vomito, bensì modica tosse. Dal 28 agosto la mente non è più lucida: parla da solo ed ha delirio allucinatorio sui fatti riguardanti il lavoro. L'alvo è divenuto stittico; la minzione è stentata e l'urina è scarsa. Tiene in casa due cani, parassitati da zecche (Rhipicephalus sanguineus), ai quali fa egli stesso la pulizia. Non si è accorto di essere stato punto dalle zecche.

È modico mangiatore, ma forte bevitore e fumatore. In famiglia stanno tutti bene. Non ha avuto in passato malattie importanti.

Persistendo la febbre elevata ed il delirio, è entrato nell'Ospedale del Policlinico (VIII Padiglione) il 30 agosto 1933.

Esame obbiettivo (fatto all'atto dell'ingresso, in 5ª giornata di malattia). Condizioni generali piuttosto gravi. Stato di nutrizione discreto. Costituzione corporea robusta. Tipo morfologico normale. Decubito supino attivo. Sensorio obnubilato. Polsi 108; respiri 28; temperatura 39°,3. Sulla cute degli arti, dell'addome, del torace ed anche del viso, si osserva un'eruzione costituita da elementi abbastanza numerosi, isolati, di grandezza variabile da una lenticchia ad un piccolo cece, alcuni di colorito roseo vivo, altri rosso vinoso, rilevati, che impallidiscono quasi completamente colla pressione. Sulla cute della regione sacrale si notano chiazze ecchimotiche. Per quanto ricercata con accuratezza, non si trova l'escara d'inoculazione (tache noire). I prolabi sono piuttosto cianotici; la mucosa congiuntivale, orale e faringea è uniformemente arrossata, senza ulcerazioni. La lingua è arida e ricoperta da patina biancastra.

All'esame dei polmoni si ascoltano rumori bronchiali secchi diffusi, abbastanza numerosi. Il cuore è di grandezza normale, con toni puri, ma deboli.

L'addome non presenta nulla di anormale. Il fegato non è ingrossato; la milza invece si palpa bene all'arcata, ed il limite superiore giunge all'VIII costola sull'ascellare media.

Ricerche collaterali. L'esame delle urine dimostra una leggera albuminuria e glicosuria. L'emocultura è sterile. La R. di Wassermann sul sangue viene negativa. La sieroagglutinazione di Weil-Felix, praticata in IX giornata di malattia, risulta negativa. L'azotemia è 1,75 ‰; la glicemia 1,09 ‰. L'esame emocitometrico dà: globuli rossi 4.700.000; globuli bianchi 5200, con polinucleati neutrofili 61 %, linfociti 27 %, monociti 12 %; piastrine 200.000. I polinucleati mostrano la deviazione a sinistra dello schema di Arneth, con 50 % nuclei della I classe, 44 % della II e 6 % della III. La pressione arteriosa, misurata con l'oscillometro di Boulitte, dà i seguenti valori: Mx 125, Md 80, Mn 70. Le prove emorragiche dànno questi risultati: 1) con la prova del laccio si formano piccole petecchie, su alcuni elementi eruttivi, ma non sulla cute sana; le prove di Koch, di Hess e del colpo di martello sono negative; 2) il tempo d'emorragia dura 4'; 3) il tempo di coagulazione è di 6'; 4) la retrattilità del coagulo è completa dopo 50'. Il liquido cefalorachidiano che fuoriesce dall'ago a gocce molto ravvicinate, è limpido, chiaro e non forma reticolo; il suo esame dimostra: albumina 0,11 ‰, R. W. negativa, R. di Nonne negativa, rarissimi elementi cellulari. Viene anche fatto l'esame del fondo dell'occhio con esito negativo.

Decorso. Le condizioni generali giornalmente si aggravano. La febbre è sempre alta (39°-40°). I fenomeni cerebrali d'eccitamento divengono più intensi. Il cuore presenta una leggera dilatazione verso destra con tachicardia ed extrasistolia. Il giorno 4 settembre 1933, in IX giornata di malattia, si ha la morte con fenomeni di collasso cardiovascolare.

Reperto necroscopico. L'autopsia non è stata potuta eseguire in modo completo, essendo la salma riservata dai familiari. *Cute:* presenta efflorescenze rosse diffuse. *Cuore:* il pericardio è integro. Nel ventricolo destro non si osserva nulla di notevole. L'atrio destro è pieno di coaguli fibrinosi. La valvola tricuspide si presenta piuttosto ispessita. Nella valvola mitrale si notano placche ateromatose, le quali si riscontrano anche nella porzione iniziale dell'aorta. Le semilunari aortiche sono leggermente ispessite. Il miocardio appare indenne. In corrispondenza della parete anteriore del ventricolo sinistro, in vicinanza della punta del cuore, facendo un taglio a tutto spessore si nota un aspetto biancastro, come di fibrosi, degli strati sottoendocardici del muscolo. *Polmoni:* nulla si osserva agli ili. Le linfoghiandole sono antracotiche. La mucosa dei bronchi non è arrossata. Il parenchima è aereato e presenta solo un modico grado di edema polmonare diffuso. *Milza:* è molle, con aspetto di feccia di vino. In tratti circoscritti si notano dei piccoli infarti anemici. *Fegato:* è pallido, con note di lieve stasi. La parete della cisti-

fellea è libera da aderenze, e la bile contenutavi è bene colorata. *Reni*: pesano complessivamente gr. 400. Si notano infarti anemici sulla corticale. Alla sezione sono visibili tutti i glomeruli come puntini nerastri (per la stasi).

CASO II. — C. Raimondo, di anni 72, vedovo, pensionato. Il 24 luglio 1934, in pieno benessere, è stato colto da violenta cefalea, intensa astenia e dolori osteo-articolari. Alla sera dello stesso giorno è sopraggiunta la febbre a 38°, preceduta da brivido abbastanza forte. I medesimi disturbi sono continuati il giorno seguente, ad onta che prendesse aspirina e chinino; anzi la minzione è divenuta stentata ed urente, con emissione di scarsa urina torbida. L'alvo si è mantenuto regolare. La temperatura è andata crescendo fino a 40°. Alla sera del 26 luglio, non notando alcun miglioramento ed essendo comparsa un'eruzione di elementi rossi per il corpo, è entrato all'Ospedale del Policlinico. Il giorno seguente viene ricoverato all'VIII Padiglione. Le condizioni igieniche dell'abitazione del paziente sono assai precarie: vive in una baracca, tenendo con sè un cane infestato da zecche. È un forte fumatore e più ancora bevitore. Non ha avuto in passato malattie importanti, all'infuori di una sciatica. Non ha sofferto di malattie veneree.

La moglie è morta in età avanzata di paralisi cerebrale; una figlia è morta di tbc. polmonare.

Esame obbiettivo (fatto il 27 luglio 1933, in IV giornata di malattia). Condizioni generali poco buone. Stato di nutrizione discreto. Costituzione corporea robusta. Tipo morfologico brevilineo. Decubito supino preferito. Sensorio vigile. Polsi 100; respiri 30; temperatura 40°. La cute presenta un'eruzione di elementi, più numerosi sul dorso e sulle regioni estensorie degli arti, alcuni di colorito rosso vivo, altri rosso scuro, di grandezza variabile da un acino di miglio ad una lenticchia, leggermente rilevati, che impallidiscono in parte colla pressione, non pruriginosi. Non si osserva in alcun punto della cute una lesione simile all'escara d'inoculazione. Il sottocutaneo è piuttosto abbondante. L'apparato linfoghiandolare esterno si presenta normale. I muscoli sono bene sviluppati. Nulla di anormale è a carico dello scheletro e delle articolazioni.

La pupille sono anisocoriche: la sinistra è più ampia; entrambe reagiscono poco alla luce ed all'accomodazione. La lingua si presenta impatinata, ma umida. Il faringe è uniformemente arrossato.

Il torace è di tipo enfisematoso. I margini polmonari inferiori giungono a 6 dita sotto l'angolo scapolare inferiore, e si espandono poco. Il murmure vescicolare è indebolito alle basi; l'espirazione è prolungata. Il cuore ha i limiti normali; i toni sono lontani sulla punta, mentre è accentuato il II tono sull'aorta. Il polso è ritmico, ampio, a pressione piuttosto aumentata. L'addome non presenta nulla di anormale. Il fegato ha il limite superiore alla VII costa sull'emiclaveare D., mentre il margine inferiore si palpa a due dita sotto l'arcata costale ed è di consistenza aumentata. La milza è di volume normale. Il sistema nervoso non fa rilevare nulla di patologico.

Ricerche collaterali. L'esame dell'urina dimostra: peso specifico 1020, albumina presente in quantità non dosabile; parecchi cilindri ialini e ialino-granulosi; qualche leucocito. L'azotemia è 0,43 ‰, la glicemia 1,05 ‰. Le reazioni di Wassermann e di Ghedini-Weimberg sul sangue sono negative. L'emocultura resta sterile. La siero-diagnosi di Weil-Felix, praticata in VII giornata di malattia, è negativa; così pure quella per il tifo, paratifo e melitense. L'esame emocitometrico dà: leucociti 7500, con 86 % di polinucleati neutrofili, 10 % di linfociti, 4 % di monociti; piastrine 230.000. I polinucleati dimostrano lo spostamento a sinistra dello schema di Arneth, con 44 % nuclei della I classe, 52 % della II e 4 % della III. Le prove emorragiche dànno il seguente risultato: 1) quella del laccio provoca la formazione di petecchie su molti elementi eruttivi e qualche punticino emorragico sulla cute sana; invece le prove di Koch, di Hess e del martello sono negative; 2) il tempo di emorragia è 3'; 3) il tempo di coagulazione 5'; 4) la retrattilità del coagulo avviene entro 40'.

La pressione arteriosa, all'oscillometro di Boulitte, ha questi valori: Mx 160, Md 90, Mn 60.

Decorso. Lo stato generale si mantiene piuttosto grave nei primi giorni. La temperatura seguita ad essere elevata, con leggere remissioni al mattino. Il 28 luglio (in V giornata di malattia) compare un'abbondante melena, che persiste tre giorni. In seguito la febbre diviene più remittente, lo stato generale va gradatamente migliorando e l'eruzione impallidisce. Il 6 agosto (XIV giornata di malattia) si ha l'ultima piccola elevazione febbrile. L'ammalato non entra però in buona convalescenza, avvertendo intensa astenia ed accentuata inappetenza. La sieroreazione di Weil-Felix, ripetuta in XVII gior-

nata di malattia, risulta nuovamente negativa. Il 10 agosto 1934, provando ad alzarsi dal letto, si ha la morte improvvisa.

Reperto necroscopico (11-VIII-34). L'autopsia non è stata potuta effettuare che parzialmente. Sono evidenti sugli arti inferiori delle efflorescenze di colorito rosso scuro. Si nota una lipomatosi viscerale; il grasso pericardico, perirenale, mesenterico, epiploico è molto abbondante. Esistono anche piccoli lobuli di grasso sottoendocardici. *Cuore*: è ingrossato; pesa gr. 420. Il ventricolo destro è leggermente ipertrofico. L'aorta è colpita da modica arteriosclerosi. *Polmoni*: sono aumentati di volume, con note di enfisema. Presentano una manifesta arteriosclerosi dei rami intraparenchimatosi dell'arteria polmonare. *Fegato*: si riscontra una periepatite diffusa, più accentuata in corrispondenza della faccia superiore, che è saldata al diaframma. Al taglio i lobuli epatici sono indistinti. *Reni*: appaiono cianotici. *Milza*: è tumefatta (pesa gr. 200) e facilmente spappolabile. *App. digerente*: non fa rilevare alcuna alterazione macroscopica.

Caso III. — Il malato in oggetto non è stato sotto la nostra osservazione: dobbiamo alla gentilezza dei Colleghi dell'Ospedale del Littorio le notizie cliniche e necroscopiche che riferiamo, così pure la possibilità di prelevamento di alcuni frammenti del cervello e cervelletto per completare le nostre ricerche istologiche.

M. Francesco, di anni 69, magazziniere, coniugato. Il 9 luglio 1935 è stato colpito da febbre alta, preceduta da intenso brivido. La febbre, a carattere continuo, si è mantenuta intorno a 39° sino al giorno d'ingresso in Ospedale, avvenuto il 14 luglio 1935. Non ha avuto altri disturbi, nè si è accorto a domicilio di avere alcuna eruzione cutanea.

È forte bevitore, ma non fumatore. All'età di 30 anni ha sofferto di polmonite sinistra. Non ha avuto malattie veneree. Nulla di notevole si è avuto nel gentilizio.

Esame obiettivo. Condizioni generali discrete. Sensorio obnubilato. Decubito indifferente. Polsi 90; respiri 20; temperatura 38°,6. La cute, di colorito bruno, presenta una eruzione formata da numerosi elementi maculo-papulosi, sparsi sull'addome, sugli arti superiori e inferiori, e sul dorso. Sulla cute dell'addome si nota una zona necrotica, circondata da un alone rossastro. La lingua è fortemente impatinata, umida. Le fauci sono arrossate. Le sclere si presentano subitteriche. All'esame dei polmoni si apprezzano rumori bronchiali diffusi. Nulla si nota a carico del cuore e dei vasi. Il fegato non è ingrossato, ma dolente; la milza è un po' ingrandita. Il sistema nervoso non presenta alterazioni.

Ricerche collaterali. L'esame dell'orina dimostra scarsa quantità di albumina e di urobilina. L'azotemia risulta 0,49 ‰. I leucociti nel sangue sono 9.000, con 82 % polinucleati neutrofili, 10 % monociti, 8 % linfociti. La sierodiagnosi risulta leggermente positiva (1:50) per il tifo, negativa per i paratifi. La R. di Weil-Felix non è stata potuta eseguire.

Decorso. La febbre si mantiene continua remittente, superando spesso i 40°. Lo stato generale diventa sempre più grave, tanto che la sera del 22 luglio 1935, in XIV giornata di malattia, si ha l'obitus.

Reperto necroscopico (24 luglio 1935). Eruzione cutanea maculosa diffusa al tronco ed agli arti, con prevalenza sulle superfici estensorie. Miocardio flaccido, dilatato, con leggeri depositi fibrinosi sull'atrio destro. Scarso versamento emorragico nel pericardio (putrefazione?). Enfisema polmonare dei lobi superiori; congestione intensa dei lobi polmonari inferiori. Tumore molle di milza. Fegato ridotto di volume, con capsula grinzosa e disegno scomparso. Punteggiatura emorragica sulla mucosa del tenue e del crasso. Reni congesti, con lesione degenerativa della corticale. Aderenze della dura madre alla calotta cranica. Aracnoidite cronica. Edema subaracnoidale. Cervello iperemico.

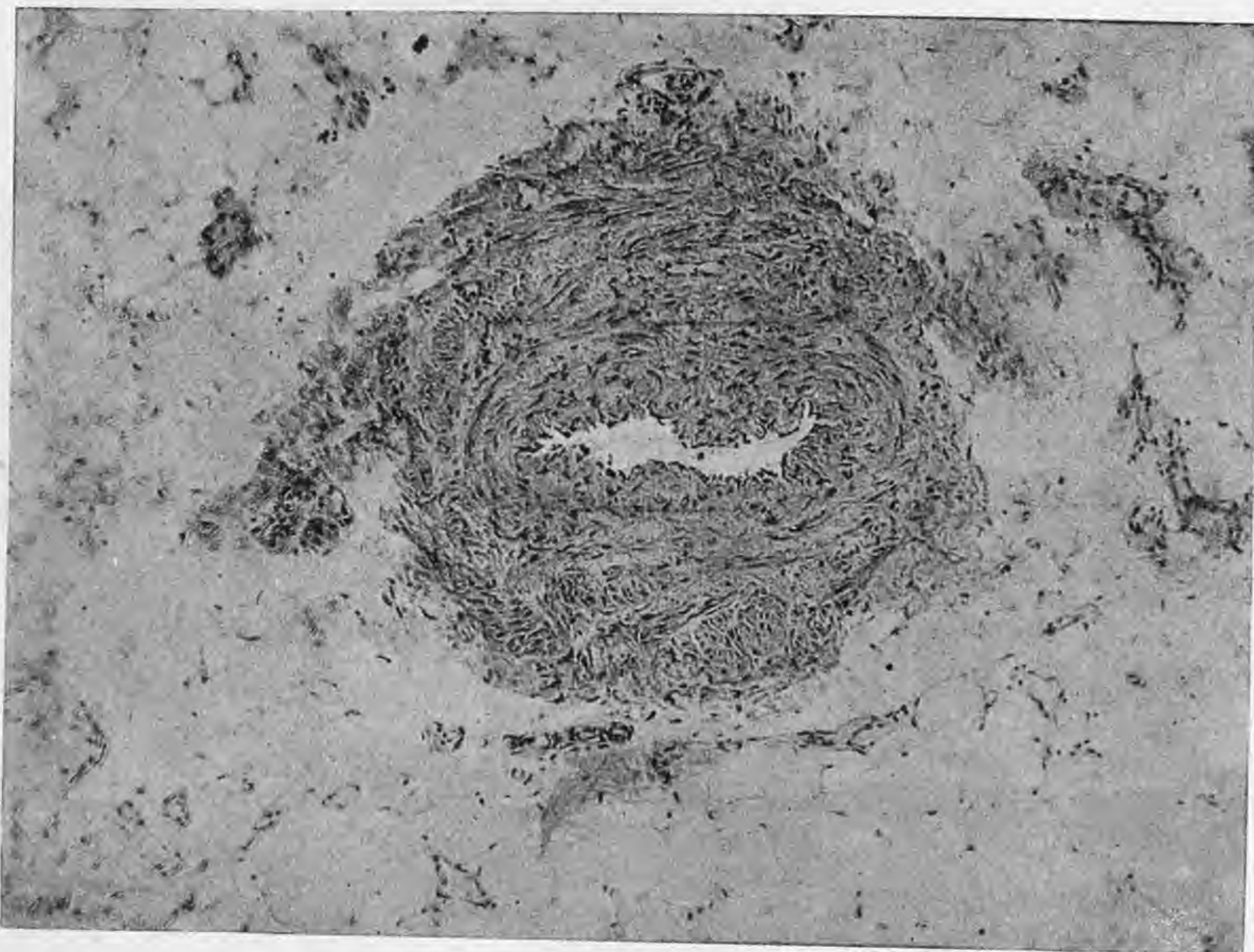
Reperti microscopici (1).

Osservazione I. — *Cute*. Nei vari tratti di cute prelevati in punti diversi sono presenti alterazioni di vario tipo, di varia intensità, e di varia natura.

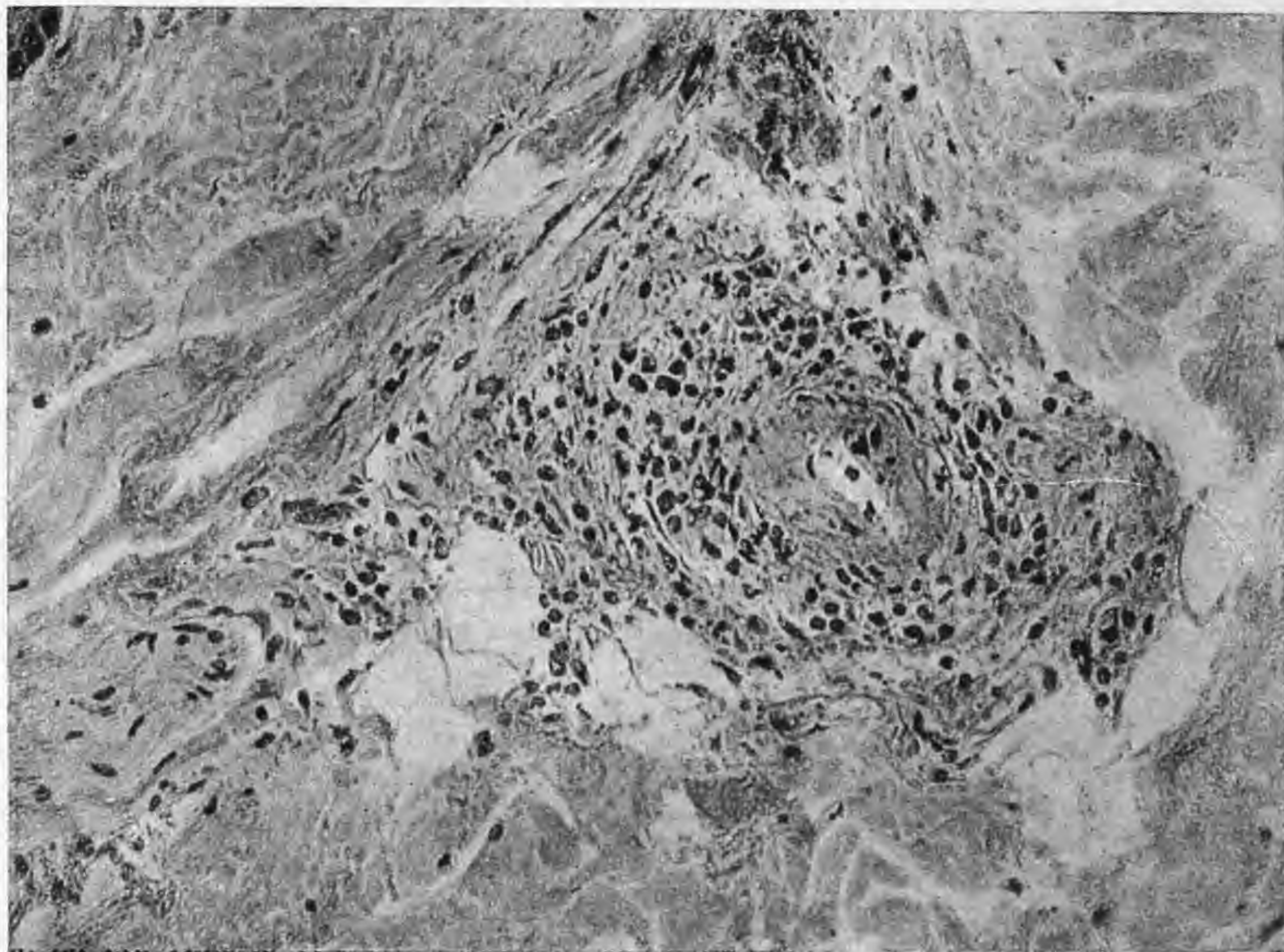
Anzitutto si osserva l'esistenza di lesioni aterosclerotiche le quali interessano in prevalenza i vasi situati nelle parti più profonde dell'ipoderma (vedi microfotografia n. 1), per quanto siano dimostrabili anche nelle arteriole del derma.

---

(1) Esprimiamo la nostra gratitudine al prof. Sotti, che sapientemente ci ha guidati nell'esecuzione del lavoro.

Esaminando l'epidermide si nota lo slamellamento ed il distacco degli strati più superficiali dello strato corneo, senza alcuna palese alterazione di tipo essudativo, infiltrativo ed emorragico nelle zone circostanti. In quello malpighiano si ha un processo di atrofia che interessa piuttosto le cellule poliedriche che non lo strato basale. Le modificazioni descritte, di carattere distrofico, devono con ogni verosimiglianza essere collegate al processo aterosclerotico.

MICROFOT. 1. — Accumuli linfocitoidi nel sottocutaneo in vicinanza di un vaso arteriosclerotico.

Il derma fascicolato non è ispessito, nè edematoso, e le fibrille collagene del corpo papillare presentano l'ordinario aspetto a fasci piuttosto addensati, mentre le fibre elastiche non dimostrano modificazioni nella loro continuità e nella distribuzione della elastina. Le alterazioni più interessanti si trovano distribuite nel derma. Già nella zona papillare, ma più in quella sottopapillare, perighiandolare e perifollicolare, si osservano infiltrati, più o meno estesi, non sempre costituiti dallo stesso tipo di elementi. In linea generale si può affermare che quelli situati nella parte più superficiale del derma, in corrispondenza di capillari o di piccoli vasi, sono molto più limitati e risultano di pochi elementi di tipo linfocitario. La presenza di capillari è per così dire individuata dalla comparsa di questi elementi che per volume e configurazione dovrebbero definirsi come piccoli linfociti. Non sono addensati a manicotto, in modo da circondare tutto il piccolo vaso, ma sono distribuiti lateralmente senza alcun addensamento. Il lume vasale a volte è vuoto, a volte è invece occupato da una massa omogenea che si colora in modo diffuso con l'eosina. Talora col metodo di Weigert per la fibrina si vedono dei filamenti fibrinosi occupare tutto il lume.

Le alterazioni sono molto più manifeste nello strato subpapillare, perighiandolare e perifollicolare. Qui gli infiltrati appaiono molto più estesi, pur mantenendosi sempre in stretto rapporto colla rete vasale, e formati da cellule più voluminose, con protoplasma abbondante e nucleo disposto alla periferia, che si differenziano dalle cellule plasmatiche per non essere pironinofile e perchè il nucleo è ben diverso. Con metodi adatti (Van Gieson-Mallory) si vede tra questi elementi un sottile reticolo stromatico. Gli infiltrati, anche più estesi, non hanno una forma nodulare, ma quasi sempre irregolare, senza che si riesca a dimostrare un rapporto eventuale con emorragie o con alterazioni distruttive nel derma (vedi microfotogaria n. 2).

Solo si conferma la coesistenza di lesioni vascolari gravi — rappresentate da trombosi fibrinosa e da necrosi da coagulazione — la distribuzione in prossimità a ghiandole sudoripare o a follicoli piliferi (vedi microfotografia n. 3).

Infine anche nelle parti sottostanti del derma fascicolato e nell'ipoderma, si rilevano alterazioni vasali (costituite da distacco di endoteli, da trombi di fibrina, da omogeneizzazione delle pareti e del contenuto) in associazione ad infiltrati linfocitari.

Cuore. Non minore interesse offre l'esame del cuore eseguito su frammenti prelevati da punti diversi per la varietà delle lesioni che vi si notano, non tutte riferibili all'alterazione che forma argomento di questo studio. Nel grasso sottoepicardico decorrono numerosi vasi dilatati e l'iperemia si diffonde ai territori contigui del miocardio, dove si rinvengono ampie lacune sanguigne piene di sangue non coagulato. In mezzo al sangue si osservano con facilità numerosi elementi endoteliali distaccati. Il disturbo di circolo de-

Microfot. 4. — Accumuli linfocitari ed istiocitari nel miocardio.

vesi collegare ad un processo trombotico dell'endocardio in vicinanza delle aree biancastre sclerotiche descritte sezionando le carni del ventricolo sinistro verso la punta.

In questo punto le alterazioni sclerotiche del miocardio raggiungono la loro più alta espressione con una neoformazione connettivale che comprende e sostituisce larghi tratti di parenchima. La sostituzione non è però dovunque completa, poichè in mezzo al connettivo sclerotico si riconoscono dei gruppi, quasi degli isolotti, di fibre muscolari atrofiche e come tali riconoscibili più che altro per il nucleo voluminoso, con cromatina frammentata, irregolare e sproporzionato nei rapporti colla fibrocellula. Osservando diverse sezioni si può seguire la trasformazione progressiva del connettivo fino alla sclerosi.

Oltre a queste alterazioni sul cui significato interpretativo potrebbe discutersi, ma che in ogni modo rappresentano l'esito di un processo che ha colpito il muscolo cardiaco già da molto tempo, si osservano altresì dei piccoli focolai disseminati in tutto il miocardio, senza alcun ordine particolare, così nel ventricolo destro come in quello sinistro, tanto nelle zone sottoepicardiche quanto nella compagine del tessuto muscolare, formati da elementi di tipo linfocitario od istiocitario, che ricordano le cellule epitelioidi, quasi tutti presso a poco della stessa grandezza, tutti ben conservati per caratteri morfologici e tin-

toriali ed indipendenti dal tessuto avventiziale e dalla presenza di focolai di emorragia e di necrosi, pure essendo quasi sempre contigui alla sezione di un vaso. Qui però non si osservano mai quei fatti di necrosi da coagulazione, quella omogeneizzazione delle pareti che risaltavano con tanta chiarezza nella cute (vedi microfotografia n. 4).

L'esame del miocardio si completa col rilievo della generale scomparsa della striatura, della conservazione della ordinaria colorabilità della fibra cardiaca, dell'esistenza infine di zone circoscritte con una grande quantità di fibre interrotte per un processo di fragmentatio, contigue ad altre in cui non si verifica il più lontano accenno a queste lesioni.

Tricuspide. L'esame istologico conferma l'ispessimento della volvola uniforme, senza produzione di escrescenze o di vegetazioni della valvola stessa. L'endotelio in parte è distaccato, in parte è ben riconoscibile. In nessun punto si dimostrano alterazioni strutturali della valvola, che indichino una compromissione recente della valvola stessa.

Reni. La sezione condotta in corrispondenza delle aree d'infarto, riconosciute al tavolo anatomico, dimostra una profonda lesione di carattere necrobiotico, ischemico, diffusa ad estesi tratti del parenchima. In corrispondenza di queste aree pure rimanendo conservata la ordinaria disposizione dei tubuli e dei glomeruli, si osserva che la colorabilità del tessuto è molto modificata, che le cellule hanno perduto il nucleo, mentre il protoplasma si è omogeneizzato e disgregato con scomparsa dei limiti tra cellula e cellula.

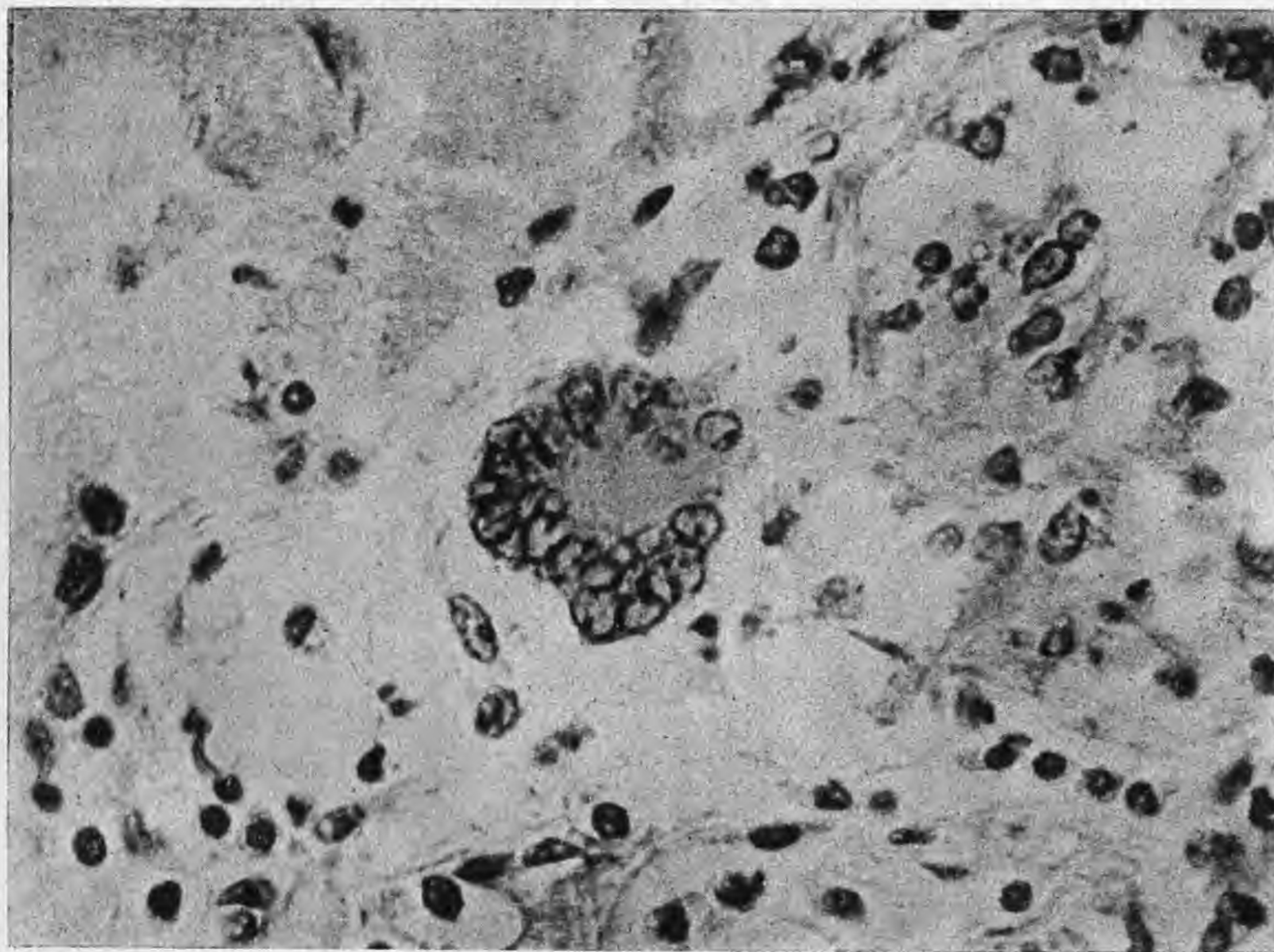
In correlazione con tali lesioni profonde si rinvengono nel tessuto interstiziale numerosi granuli, detriti nucleari, blocchetti di cromatina frammentata, ecc. I glomeruli appaiono scolorati e pallidi per la perdita dei nuclei delle anse vascolari, con blocchi di sostanza omogenea disseminati entro lo stesso glomerulo. All'infuori delle zone d'infarto necrobiotico ischemico, il tessuto renale prelevato in altri punti non presenta se non dei fatti congestizi della corticale e della midollare, e qualche lesione aterosclerotica non dei piccoli vasi.

Milza. La capsula è distesa e non ispessita come non lo sono le trabecole che si dipartono dalla capsula, subito al disotto della quale si trovano numerosi piccoli infarti anemici che qualche volta confluiscono, formando una più vasta zona d'infarto necrobiotico ischemico. Devesi avvertire che anche in profondità nel parenchima si notano delle aree omogenee coi caratteri delle necrosi da coagulazione. Al reperto macroscopico di una milza molle, con polpa protrudente, non trattenuta e disgregabile, corrisponde l'aspetto istologico che denota la scomparsa di un grande numero di elementi della polpa rossa, la presenza di zone più o meno estese di necrosi, la dissociazione dei singoli elementi in mezzo ad un delicato reticolo, la dilatazione — per quanto di grado non cospicuo — dei seni, il distacco degli endoteli. Tra gli elementi della polpa conservati si trovano cellule abbastanza grandi, con protoplasma abbondante e nucleo rotondo od ovalare, nelle quali non si trova mai alcun segno di attività eritrofagica o comunque fagocitaria. In tratti circoscritti, spesso in vicinanza alle trabecole, si osservano infiltrati linfocitari, non plasmacellulari, o raggruppati in accumuli di pochi elementi oppure diffusi.

I follicoli, là dove sono conservati, in generale appaiono piccoli o per lo meno non aumentati di volume. Qualcuno dimostra una forma irregolare ed allungata, in parte per iperplasia linfoide, in parte per un minore addensamento, o meglio per diradamento e per diffusione degli elementi alla periferia del follicolo. Qualche volta si riscontrano anche degli elementi più grandi del comune linfocita, che ricordano quelli di origine istiocitaria. Con metodi adatti si dimostra che il reticolo nel follicolo non è affatto ispessito, nè alla periferia nè in corrispondenza dell'arteria centro-follicolare.

Fegato. Ben scarsi sono i rilievi istologici in quest'organo, anche per il non perfetto stato di conservazione. Comunque, oltre alla stasi ed alla dissociazione in qualche punto delle cellule epatiche per edema, si notano delle zone d'infiltrazione grassa con atrofia di alto grado degli elementi e qualche infiltrato parvirotondocellulare negli spazi porto-biliari, reperto non costante e poco caratteristico anche per l'esiguo numero di elementi.

Osservazione II. — *Cute.* Si rilevano note di atrofia senile rappresentata: 1) da riduzione degli strati epidermici, che hanno aspetto ondulato e festonato con sollevamento in qualche punto e distacco dello strato corneo; 2) da scarsa evidenza della zona basale dello strato malpighiano; 3) da modica basofilia delle fibre elastiche, in qualche punto interrotte; 4) da cospicua dilatazione dei vasi situati nell'ipoderma. Ma all'infuori di queste alterazioni proprie dell'atrofia senile, si dimostra iperemia dei vasi (che costituiscono la rete sottopapillare) e dei rami comunicanti con qualche infiltrato perivascolare, rappre-

sentato da poche cellule di tipo linfocitario, ed una lesione abbastanza rilevante del derma, che oltrepassa la zona fascicolata o reticolata del derma stesso. Qui, in corrispondenza delle ghiandole sudoripare, si trovano numerosi infiltrati che risultano per la maggior parte di tipo linfocitario, in parte di cellule istiocitarie con qualche cellula gigante ben differenziata per il protoplasma abbondante e per i numerosi nuclei disposti alla periferia (vedi microfotografia n. 5).

MICRFOT. 5. — Infiltrati istiocitari e linfocitari del derma ed al centro una voluminosa cellula gigante.

Anche in questa zona i vasi presentano qualche infiltrato linfocitario cogli stessi caratteri di quelli ora descritti. Devesi aggiungere che in tratti contigui si trovano delle ghiandole sudoripare senza alcun infiltrato, e che là dove si trovano sono sempre indipendenti dalla presenza di focolai necrotici ovvero emorragici.

Negli strati profondi dell'ipoderma si nota altresì lieve dilatazione dei piccoli vasi e dei capillari, a ridosso delle cellule adipose, senza però alcuna reazione di carattere istiocitario all'intorno dei vasi o delle stesse cellule adipose, e senza che si abbia alcun accenno ad emorragia.

Cuore. Al rilievo macroscopico di aumento di volume con aumento pure del grasso sottoepicardico e subendocardico, corrisponde il reperto microscopico che però dimostra anche la presenza di aree sottili di sclerosi — limitate alla sostituzione di piccoli gruppi di fibrille — non apprezzabili al tavolo anatomico: miocardosi circoscritta. L'esame istologico mette ancora in evidenza nel grasso sottoepicardico dei piccoli vasi dilatati, ed in un tratto abbastanza esteso del ventricolo sinistro una fragmentatio cordis di grado molto cospicuo. Il reperto merita di esser tenuto in considerazione precisamente per il fatto della sua estensione in un determinato segmento, mentre in altri punti esaminati non se ne trova alcun accenno. Nessun focolaio infiammatorio od emorragico in atto od in esito è dimostrabile nel muscolo cardiaco e nel tessuto interstiziale. Esaminando diversi preparati si nota come la striatura sia poco evidente anche al difuori della zona di fragmentazione (vedi microfotografia n. 6). I nuclei non presentano alterazioni di forma, di posizione e di colorabilità, mentre nel sarcoplasma si nota un aumento dei granuli di pigmento, non però con disposizione ai poli del nucleo, come nell'atrofia bruna.

Polmoni. L'esame istologico conferma il processo aterosclerotico della polmonare, rappresentato dalla dilatazione anche di piccoli vasi parenchimali, e l'enfisema con scom-

parsa di numerosi setti alveolari e disuguaglianza nella forma e nel volume di molti alveoli. Si nota altresì edema interstiziale diffuso — ma da interpretarsi come fatto terminale — senza alcun accenno a processi infiammatori o congestizi del polmone, della pleura e dei bronchi.

Reni. L'iperemia riguarda più che la corticale ed il glomerulo, la midollare e l'apice delle papille. Nel rene il processo aterosclerotico è poco manifesto e sicuramente nei vasi glomerulari non si dimostrano lesioni aterosclerotiche o segni di jalinosi. I glomeruli in genere si presentano bene conservati per forma e colorabilità. L'endotelio capsulare apparisce bene evidente e nello spazio tra glomerulo e capsula del Bowmann qualche volta si trova una sostanza granulosa. In alcuni tubuli contorti — soltanto in alcuni però — si rilevano delle note degenerative rappresentate più che altro da limiti non ben netti tra

MICROFOT. 6. — Fragmentatio cordis.

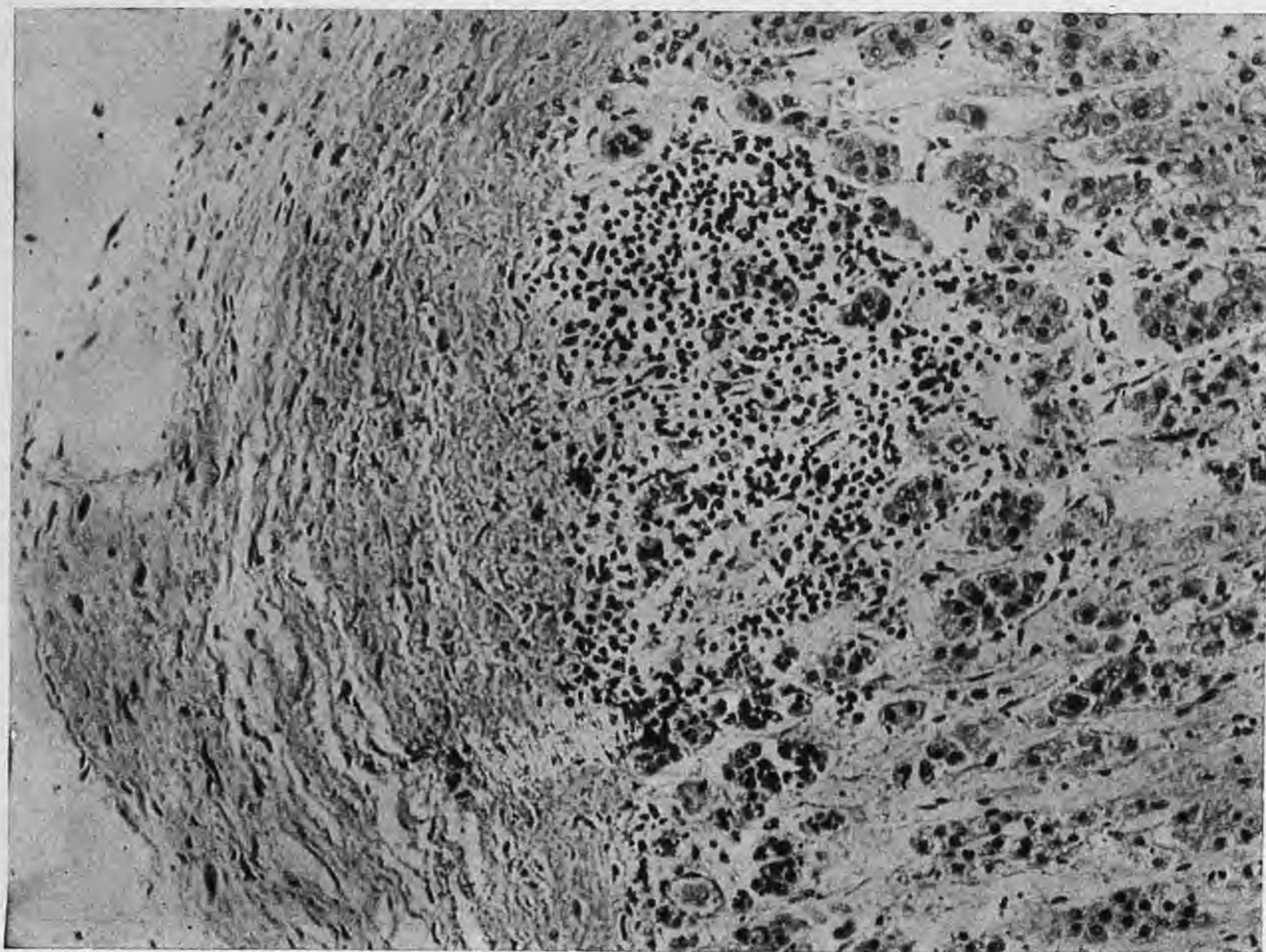
cellula e cellula per omogeneizzazione del citoplasma, e dalla scarsa colorabilità fino alla scomparsa del nucleo. La lesione sulla quale si richiama subito l'attenzione è costituita da focolai bene individualizzati, distribuiti tanto nella sostanza corticale, come nella midollare. Tali focolai di forma non regolare risultano costituiti da numerose cellule di tipo linfocitario, linfocitoide e forse anche linfoblastico, da elementi un poco più voluminosi, con nucleo ricco di cromatina e con mantello protoplasmatico basofilo, e da alcune cellule abbastanza grandi, con granulazioni basofile numerose, che per la loro struttura devono considerarsi del tipo delle mastzellen. Non vennero riscontrate plasmacellule per quanto fossero state oggetto di accurata ricerca, nè cellule giganti del tipo di quelle osservate nell'ipoderma.

In alcuni punti gli infiltrati sono in prossimità del glomerulo, senza che sia possibile di meglio precisarne la sede; in altri invece appaiono in diretto rapporto con piccoli vasi o con qualche vena intertubulare, con un reticolo stromatico molto delicato che si continua nel connettivo di sostegno dell'organo.

Ghiandole surrenali. In rapporto con le incisure della capsula, si trovano delle aree di ispessimento connettivale, bene vascolarizzate, che sembrano corrispondere a focolai di

sclerosi del connettivo adiposo perighiandolare in punti circoscritti. Anche il connettivo adiposo perisurrenale presenta i capillari dilatati e pieni di globuli rossi.

Nella capsula fibrosa si iscontrano degli esili vasi pieni di globuli rossi ed elementi di tipo linfocitario disseminati, non raggruppati in accumuli. Nel surrene non si osservano alterazioni a carattere aterosclerotico, come in altri organi. Le due sostanze corticale e midollare sono ben conservate per caratteri morfologici e tintoriali. Nel citoplasma finemente granuloso dello strato reticolare si osserva un aumento dell'ordinario pigmento, in modo che in alcune cellule il nucleo non si riconosce più o è spostato verso la periferia.

Nella parte interna della reticolare, al limite tra midollare e reticolare, si vedono degli accumuli di elementi bene differenziati per la forma rotonda — molto simili ai cosidetti infiltrati linfocitari — e per la loro intensa colorabilità. Tali elementi, pure pre-

MICROFOT. 7. — Dissociazione dei cordoni glomerulari nel surrene da parte di infiltrati di tipo linfoide.

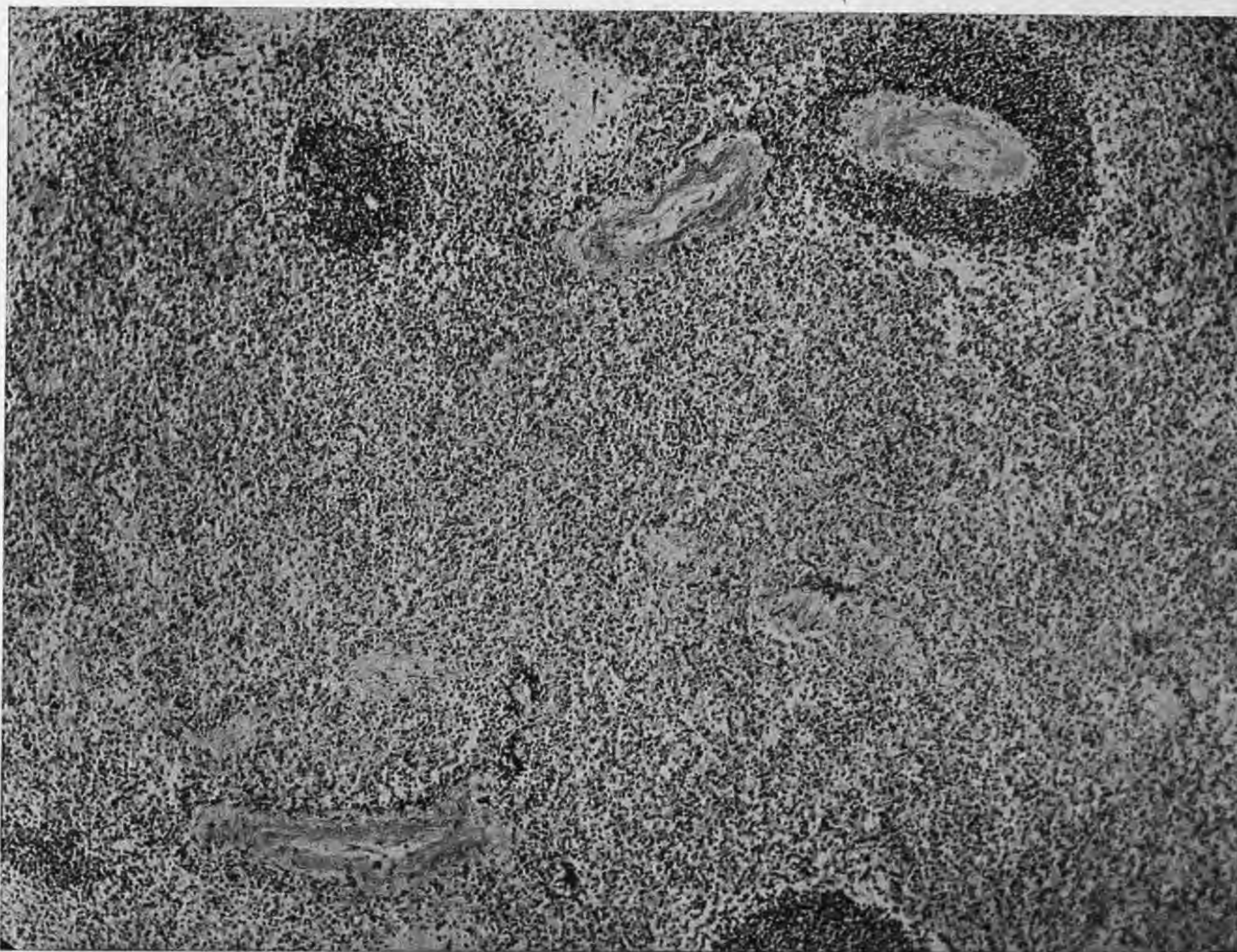
sentandosi in accumuli, non sono addensati. Tra di essi s'intravvede un delicato reticolo stromatico. Il nucleo ricco di cromatina non dimostra intaccature od irregolarità; il protoplasma è scarsissimo. La grandezza dei singoli elementi può paragonarsi a quella di un piccolo linfocito. Spesso si rinvengono in prossimità dei vasi venosi, ma senza che si abbia l'aspetto di mantello periavventiziale, come in alcune flogosi, e sempre indipendentemente da qualsiasi segno di emorragia o di necrosi nel parenchima.

Procedendo dalla zona fascicolata verso la reticolare, si rileva iperemia dei capillari quivi decorrenti. Nella midollare non si notano alterazioni. Invece nello strato glomerulare, subito al disotto della capsula, si trovano accumuli di elementi in tutto simili a quelli dianzi descritti. Senonchè in questa zona hanno uno spiccato carattere infiltrativo, di guisa che i singoli elementi dei cordoni glomerulari ne risultano separati (vedi microfotografia n. 7). Neanche in questi punti si riesce a dimostrare la presenza di elementi di altro tipo, di plasmacellule, di istiociti, ecc.

Milza. La capsula a decorso ondulato non si presenta ispessita, e neppure le trabecole od il reticolo, per quanto siano evidentissime le lesioni di tipo aterosclerotico, che comprendono non solo l'arteriola centrofollicolare, aumentata di volume e jalinotica, ma

anche arteriole di maggior calibro, nelle quali si vedono calcificazioni della limitante elastica molto manifeste.

Contrasta colla cospicua jalinosi dell'arteriola controfollicolare la iperplasia diffusa del follicolo che risalta con chiara evidenza (microfotografia n. 8), non associata ad iperplasia dei centri germinativi, nè del reticolo adenoideo, e nemmeno a dispersione e rarefazione degli elementi linfocitari alla periferia.

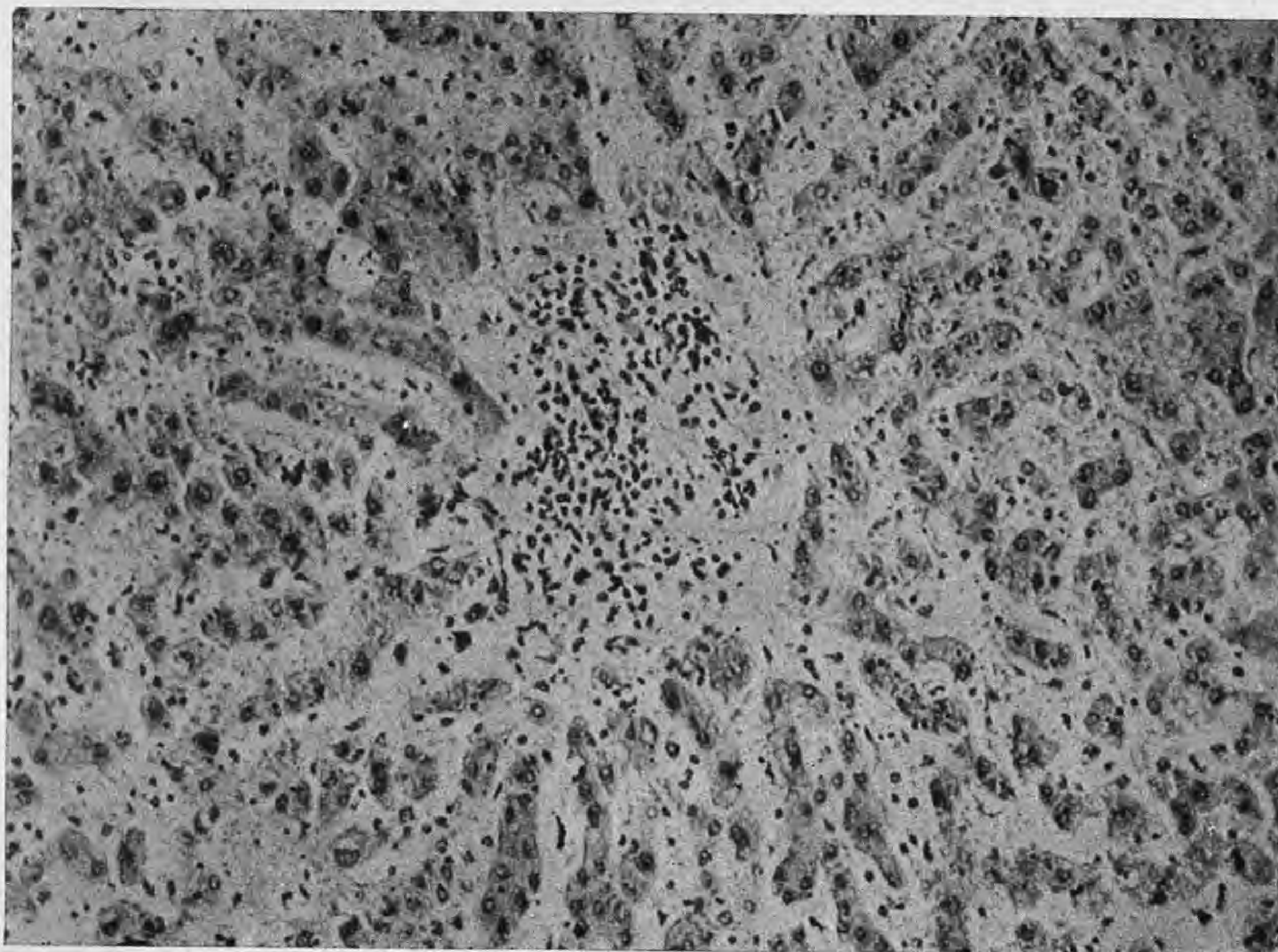
Per quanto si riferisce alla polpa, non si constatano alterazioni degne di nota, ad eccezione della presenza di vaste lacune sanguigne, molto dilatate e ripiene di ombre di globuli rossi. Tanto nelle lacune sanguigne, come nei vasi, oltre ai globuli rossi si vedono numerose cellule endoteliali sfaldate e numerosi elementi della serie linfocitica.

MICROFOT. 8. — Ialinosi dell'arteria centrofollicolare ed iperplasia linfoide dei corpuscoli malpighiani della milza.

Nelle varie sezioni esaminate non furono trovati nella polpa rossa nè stravasi emorragici, nè cellule globulifere e pigmentifere, nè zone di necrosi o di infarti e neppure focolai di reazione di tipo plasmacellulare.

Midollo osseo. Presenta le note istologiche per cui si differenzia il midollo funzionante in attività ematopoietica: detta attività nelle sezioni esaminate sembra prevalere negli elementi della serie mieloide, in confronto di quelli della serie megacariopiastrinopoietica. Anzi i megacariociti si ritrovano in minor numero, con protoplasma acidofilo abbondante ed omogeneo, ma con nuclei molto alterati e ben diversi dal nucleo plurilobato in gemmazione, caratteristico di questi elementi descritti da Bizzozzero che, secondo numerosi AA. (Wright, Cesaris-Demel, ecc.) avrebbero notevole significato nella funzione piastrinopoietica. Infatti il loro nucleo qui è frammentato, piccolo, irregolare, ridotto a qualche blocchetto di cromatina, senza particolare struttura, e senza le incisure e le lobazioni riunite da ponti di cromatina che ne sono il carattere fondamentale.

La reazione midollare è rappresentata dalla sostituzione del tessuto adiposo con tessuto mieloide. Si ha iperplasia del tessuto linfoide e degli elementi midollari e comparsa di mielociti, di mieloblasti e di elementi della serie emoglobinica di tipo maturo, cioè

di normoblasti. In alcune sezioni si riscontrano cellule che per i loro caratteri si avvicinano agli eritrogoni, senza che però sia possibile di meglio definirli. All'infuori dell'iperplasia midollare non si riscontrano modificazioni di carattere infiammatorio od emorragico o distruttivo, neppure in corrispondenza dei piccoli vasi e nel tessuto perivasale.

Fegato. La struttura della ghiandola in generale apparisce ben conservata. Nelle sezioni esaminate la capsula non è affatto ispessita. Solo in qualche punto, verso la periferia del lobulo, si notano dei vacuoli per infiltrazione grassa del parenchima. La disposizione delle trabecole, la forma e la struttura del nucleo e del protoplasma, non sono modificati, nè alterati. Soltanto negli spazi porto-biliari si distinguono segni di sclerosi e qualche modico infiltrato di elementi linfocitari. Esaminando sezioni prelevate in punti diversi è possibile dimostrare anche fuori degli spazi di Kiernan la presenza di infiltrati di tipo linfocitario — cogli stessi caratteri di estensione e di colorabilità di quelli osser-

Microfot. 9. — Accumuli linfoidi nel parenchima epatico indipendenti da aree di necrosi.

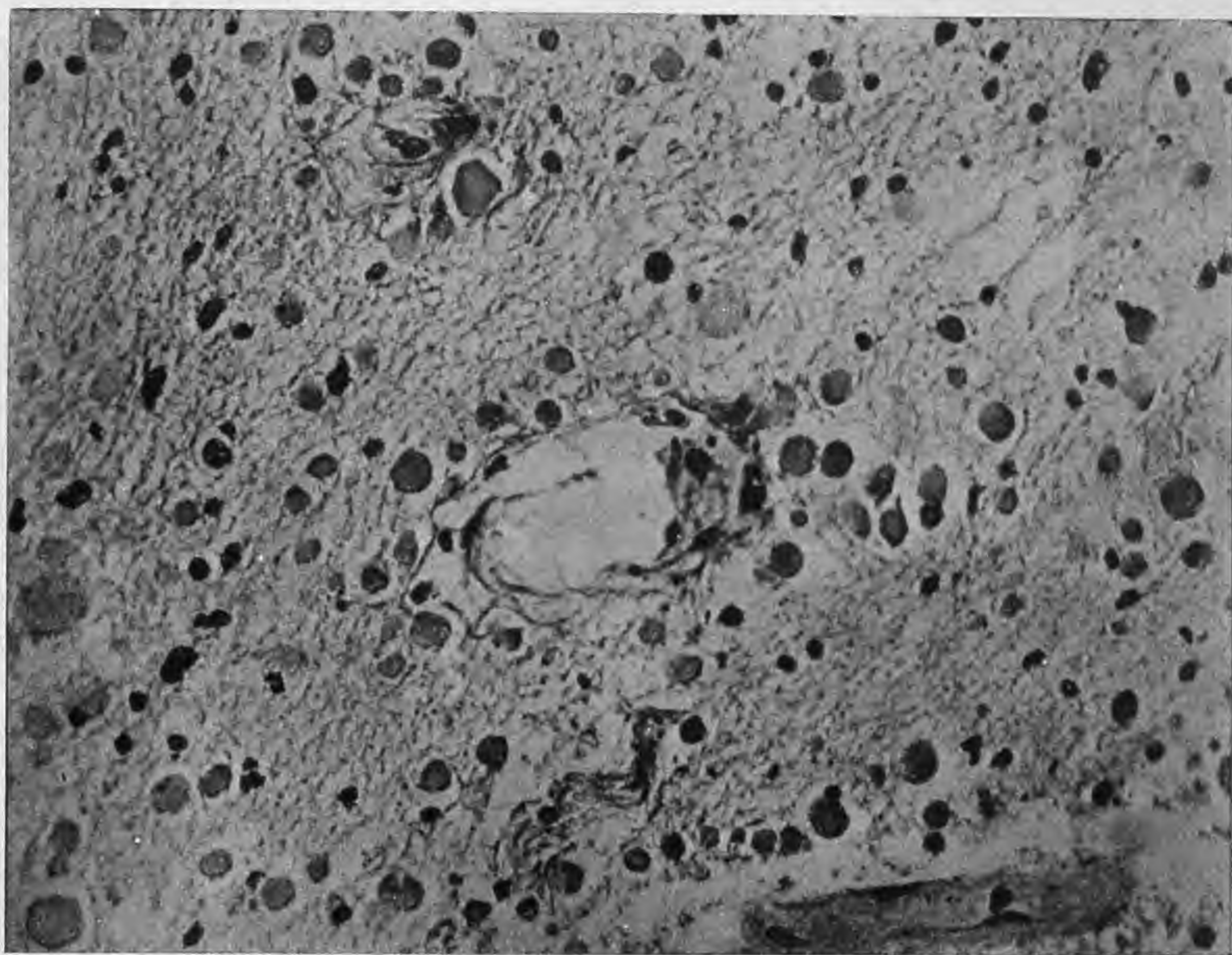
vati in altri organi — in mezzo alle cellule epatiche (vedi microfotografia n. 9). Anche qui sono del tutto indipendenti da aree di necrosi e di emorragia. In altri preparati il reperto che più richiama l'attenzione è la grande evidenza delle cellule di Kupfer.

Osservazione III. — In questa osservazione l'esame istologico ha dovuto limitarsi al tessuto nervoso su sezioni prelevate in corrispondenza della regione rolandica, della zona subtalamica e delle eminenze quadrigemine, del cervelletto. Si è ritenuto opportuno d'includere nella presente nota anche questi reperti — quantunque non siano accompagnati da quelli di altri organi — per il desiderio di accennare, sia pure brevemente, alle alterazioni del sistema nervoso, che negli altri casi non ci fu possibile di esaminare.

Il reperto che prima di ogni altro richiama l'attenzione è l'aterosclerosi, rappresentata da estese calcificazioni che in alcuni vasi interessano la media, in altri la media e l'avventizia. In correlazione con la distribuzione delle aree calcifiche, si rileva una maggiore evidenza dello spazio linfatico periavventiziale, nel quale però non si trovano detriti cellulari o residui pigmentari o cellule granulose in attività fagocitaria.

Alle alterazioni aterosclerotiche descritte corrispondono anche lesioni del tessuto nervoso, di vario grado, colla formazione in vicinanza dei nuclei della base di un vero e proprio « stato cribroso », per dilatazione degli spazi perivascolari in vasi immediata-

mente contigui, od anche in qualche punto di piccoli focolai lacunari di disintegrazione, riconoscibili per la basofilia in punti circoscritti.

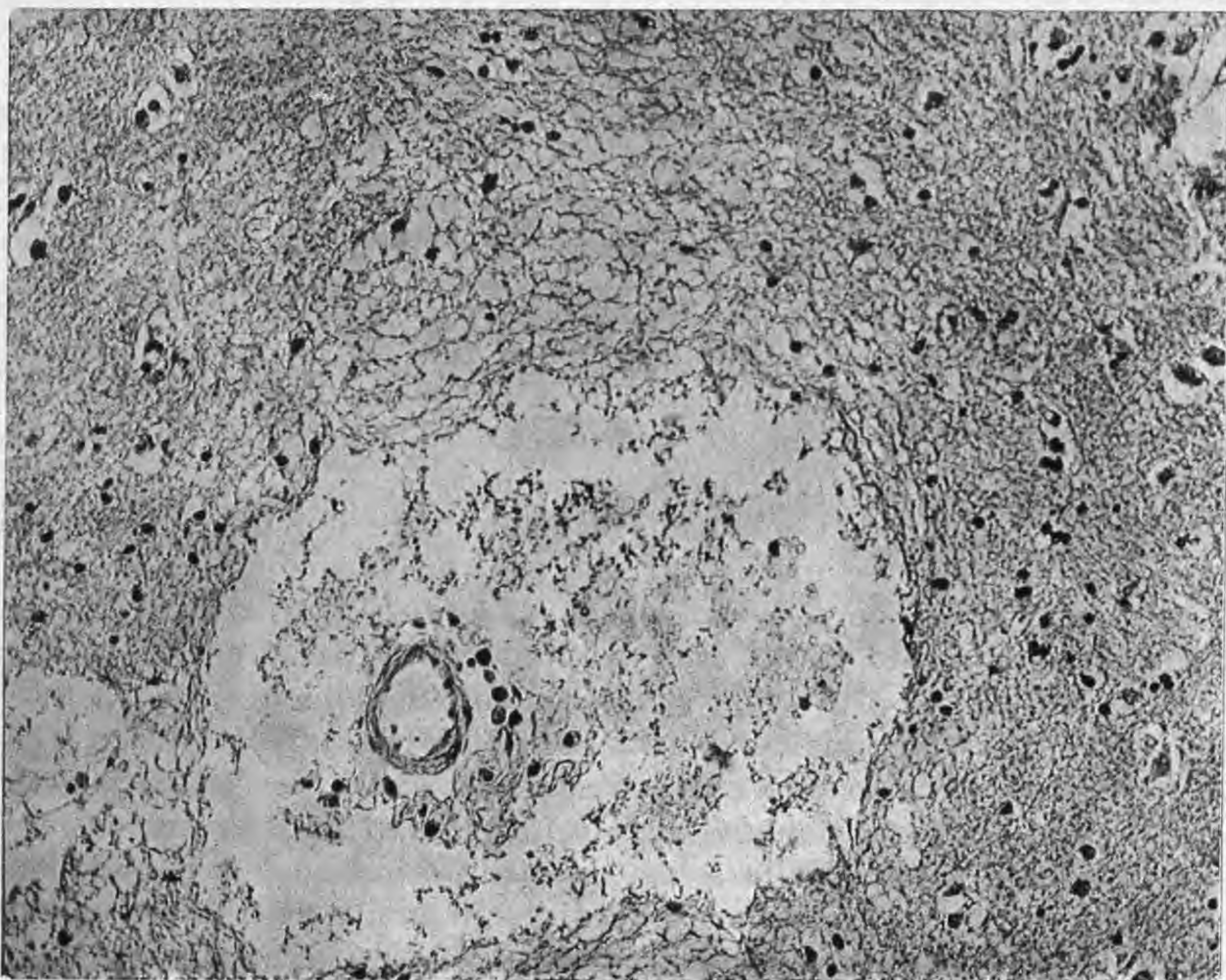
Un altro reperto, che risalta subito colla maggiore evidenza, è costituito dalla presenza, in grande quantità, di speciali formazioni omogenee, di forma sferica od ovale, senza una vera e propria stratificazione concentrica, ma con una colorabilità bluastra cilestrina data dalla ematossilina, che degrada dal centro verso la periferia, di grandezza varia in media intorno ai 10-15 micra. Per la forma, per il numero, per la sede, per la indipendenza dalle cellule nervose, per i rapporti colla glia, per le affinità tintorali, per il comportamento verso lo jodio e l'acido solforico — colorandosi con queste mezzo in bleu scuro — le dette formazioni s'identificano coi così detti « corpi amilacei » del tessuto nervoso (vedi microfotografia n. 10). Circa la loro distribuzione, devesi aggiungere che

Microfot. 10. — Formazioni omogenee in rapporto con la glia: « corpora amylacea ».

sono in grandissima quantità nella parte periferica delle sezioni prelevate dalla zona rolandica, in minor numero nella regione subtalamica, e del tutto assenti nel cervelletto.

A prescindere da queste alterazioni che non sono strettamente connesse al processo che c'interessa, l'esame istologico dei varii frammenti dimostra che i vasi della leptomeninge sono dilatati ed iperemici. All'infuori della iperemia distribuita con uguale intensità nei piccoli vasi ed in quelli di maggior calibro, non si trovano alterazioni della leptomeninge per lo meno sui frammenti esaminati. Cioè a dire non si osservano infiltrati linfocitari o plasmacellulari perivasali, nè emorragie, nè cellule globulifere o pigmentifere, nè stravasi emorragici in atto od in esito. A differenza delle altre zone, l'iperemia meningea nel cervelletto non è così marcata.

Le alterazioni vascolari che più c'interessano, non sono queste nè quelle di tipo aterosclerotico, bensì quelle reperibili in confronto dei piccoli vasi, dei capillari e dei precapillari. La lesione in questi territori è rappresentata da iperplasia degli endoteli e da infiltrazione di cellule linfocitoidi (vedi microfotografia n. 11). Non si tratta di infiltrati a manicotto di tipo linfocitoide o di origine periteliale a funzione neurocitofagica, quali vennero descritti anche in focolai antichi di encefalite epidemica nel locus niger, nella calotta peduncolare, nel nucleo caudato, ecc. (Verga e Uluhogian, De Lisi e Businco, ecc.). Qui siamo dinanzi a piccoli gruppi di elementi disseminati, non ad accumuli, abbastanza grandi, con nucleo rotondo ben colorabile, con protoplasma abbondante, che abbiamo

definito come linfocitoidi, per quanto del linfocita non abbiano le caratteristiche, intendendo di differenziarli dai linfociti, dai mononucleati per i caratteri del nucleo, dalle plasmacellule e dai clasmatociti. Qualunque sia l'origine ed il significato, si vuol mettere in evidenza che si trovano entro spazi perivascolari, nei quali non sono dimostrabili alterazioni di tipo emorragico o necrotico.

L'esame col metodo di Nissl delle cellule gangliari, sia dei centri nervosi della sostanza grigia corticale, sia nei nuclei grigi centrali, rivela modificazioni notevoli che riguardano la sostanza cromofila sia perinucleare sia del citoplasma alla periferia. In alcuni

MICROFOT. 11. — Aree di disintegrazione perivascolare del tessuto nervoso ed infiltrati linfocitoidi.

gruppi di cellule si notano fatti di cromatolisi particolarmente intensi, con scomparsa del tigroide e presenza nel citoplasma di finissimi granuli che col Nissl assumono una tinta bluastra diffusa.

I metodi di colorazione per la glia non dimostrano processi reattivi da parte della glia, neanche in prossimità dei focolai di disintegrazione.

CONSIDERAZIONI CONCLUSIVE.

Se abbiamo premesso che le presenti note istologiche dovranno essere integrate, completate ed estese ad altri organi e tessuti, possiamo anche affermare che hanno messo in luce rilievi diversi e taluni di particolare interesse, ed offrono argomento a svolgere qualche considerazione ed a trarre qualche conclusione.

Anzitutto prendiamo in esame quale importanza sia da assegnare alla letalità dell'esito, in confronto al concetto clinico che la « febbre eruttiva » rappresenti un processo morboso fondamentalmente caratterizzato dalla be-

nignità del decorso. In base a dati non equivocabili, anatomici ed istologici, a questo proposito si conclude:

1) *L'esito letale nei nostri casi trova spiegazione in gravi processi patologici preesistenti ed in successioni morbose conseguenziali in parte indipendenti dalla « febbre eruttiva ».*

Basterà ricordare — a dimostrazione di quanto sopra — la presenza di lesioni aterosclerotiche diffuse, di estese alterazioni sclerotiche del miocardio ed anche miocarditiche, macro e microscopicamente accertate, e nel secondo caso di un processo trombotico del cuore, con infarti multipli del rene e della milza, che certo datavano da molto tempo prima di quando si è iniziata la malattia di cui si tratta.

Lo studio citologico di alcuni organi permette di enunciare un'altra conclusione di ordine generale:

2) *Le alterazioni istologiche dei varî tessuti esaminati si riscontrano di solito a carico dei vasi od in rapporto con i vasi, e con maggiore evidenza in quelli di piccolo calibro, nei capillari e nei precapillari, con intensità diversa nei singoli casi, ed anche nello stesso soggetto, con modalità varie nei diversi organi e così pure nello stesso organo.*

S'intende con ciò non solamente di confermare il reperto di alterazioni endovasali e perivascolari già da altri rilevate, ma di mettere in evidenza un fatto sul quale forse non si è richiamata abbastanza l'attenzione: che anche i casi a decorso molto acuto sono contraddistinti dal notevole polimorfismo delle lesioni. In realtà non sempre e non ugualmente sono colpiti gli stessi organi, e se in qualcuno sono reperibili lesioni endovascolari rilevanti che talora arrivano fino alla necrosi da coagulazione, in altri mancano del tutto. Perfino la morfologia degli infiltrati apparisce diversa da caso a caso e pure in confronto dello stesso tessuto. Così mentre talora si rilevano degli infiltrati costituiti unicamente da linfociti molto piccoli, in punti contigui della sezione si notano invece elementi linfocitoidi o del tipo dei mastleucociti ed anche elementi di schietta origine istiocitaria. Un fatto certo, sul quale dovremo più avanti discutere, risulta dallo studio dei nostri casi: la mancanza assoluta di elementi, i quali per caratteri morfologici ed affinità tintoriali siano da avvicinare alle plasmacellule. Ed un'altra conclusione, connessa alla precedente, possiamo formulare attraverso le osservazioni fatte:

3) *Il reperto di infiltrati, comunque costituiti, è del tutto indipendente dall'esistenza di focolai di emorragia o di necrosi.*

La conclusione ora esposta non ha significato di ordine generale, ma vuole semplicemente riferirsi a quanto venne osservato nei nostri casi, senza mettere in dubbio che in altri invece fossero in relazione con aree di emorragia e di necrosi del tessuto, e come tali interpretati.

Venendo ora a svolgere qualche commento circa i singoli reperti istologici descritti e documentati da nitidi microfotogrammi, dovremo prima di tutto accennare a quanto ci è risultato dall'esame della cute, non fosse altro perchè si tratta di alterazioni fondamentali nel quadro anatomo-clinico: ed anche per la coesistenza di lesioni di tipo arteriosclerotico nell'ambito cutaneo, molto pronunciate (microfotografia n. 1), e per la mancanza

di qualche nota istologica altre volte descritta (infiltrati a manicotto disposti in più strati, emorragie, endotelite, trasformazione dei capillari in tessuto reticolato, comparsa di plasmacellule, ecc.). Senza ripeterci, concluderemo pertanto per ciò che riguarda la cute:

4) *L'esame istologico istituito nel I e nel II caso conferma la presenza di alterazioni vascolari di vario tipo ed estensione, nella zona papillare del derma, in quella sottopapillare, perighiandolare e perifollicolare, ed anche nel tessuto adiposo sottocutaneo.*

Mentre nel primo prevale la omogeneizzazione dei capillari, la parziale trombosi fibrinosa fino alla necrosi da coagulazione, e gli infiltrati sono costituiti in prevalenza da elementi di tipo linfocitoide (microfotografia n. 2 e n. 3), nel secondo si trovano invece, oltre ad infiltrati linfocitari, elementi di origine istiocitaria e qualche cellula gigante molto voluminosa con numerosi nuclei gemmanti alla periferia. Particolare menzione meritano queste cellule gigantesche (microfotografia n. 5) per il cospicuo volume, per la disposizione dei nuclei, che ricorda quella che si osserva nei megacariociti, per il notevole numero dei nuclei stessi, per i caratteri morfologici e tintoriali, per la indipendenza da cellule di tipo epitelioide. Circa la loro origine ed il loro significato, ci troviamo nell'impossibilità non solamente di trarre delle conclusioni, ma anche di enunciare delle ipotesi, trattandosi di un reperto isolato, attorno al quale non si riscontra alcun accenno nella letteratura.

In riferimento alle alterazioni del muscolo cardiaco, si conclude:

5) *In entrambi i casi esaminati vennero riscontrate importanti alterazioni di tipo diverso, diffuse ed a focolaio, nel miocardio.*

Nel primo oltre ad un processo grave di miocardite interstiziale cronica, si rinvenne la trombosi recente parietale del ventricolo sinistro, una stasi di notevole grado, e la presenza di numerosi focolai disseminati di elementi linfocitari od istiocitari a distribuzione perivascolare, senza speciali alterazioni dei vasi e dei capillari; nel secondo l'assenza completa di lesioni di questo tipo ed invece focolai multipli di miocardosi circoscritta in un cuore con infiltrazione grassa sottoepicardica e sottoendocardica. In entrambi fu trovata la fragmentatio in punti circoscritti della parete cardiaca (microfotografia n. 6). Si ritiene opportuno di mettere in rilievo tale reperto per la sua evidenza, ma più che tutto perchè si trova soltanto in alcuni gruppi di fibrille, mentre in altri subito contigui non se ne rinviene traccia; inoltre perchè risulta facile escludere che la fragmentatio sia in rapporto con fenomeni putrefattivi del muscolo cardiaco.

Per quanto riguarda gli altri reperti ci limiteremo in breve a ricordare che nel II caso fu dimostrata la reazione mieloide nel midollo osseo e l'esistenza di infiltrati linfocitari nel rene e nella ghiandola surrenale, i quali erano pure presenti nel fegato in tutti e due i casi. Di tutti questi reperti, quello che più interessa è il surrene, perchè dobbiamo proporci il quesito se in effetto siano l'espressione di un processo patologico ed abbiano lo stesso significato degli accumuli di cellule linfocitosimili in altri organi. Il quesito apparisce necessario poichè, mentre alcuni AA. identificano tali cellule con i linfociti (Goldschmidt e Oberndorfer,), altri lo escludono nel modo

più assoluto (Costa) ovvero ammettono che siano composti da diversi tipi di cellule: da cellule formative del simpatico (simpaticogoni di Poll), da mieloblasti ed critroblasti nel bambino, e nell'adulto invece da linfociti (Aschoff).

Costa, della Scuola di Anatomia Patologica di Firenze, avendo eseguito delle ricerche sistematiche sulla morfologia ed il significato dei così detti « accumuli di cellule rotonde » nelle surrenali dell'uomo, dallo studio di 150 casi perviene alla seguente conclusione: escluso che gli infiltrati siano costituiti da cellule rotonde coi caratteri dei linfociti, delle plasmacellule o degli istiociti, escluso che abbiano funzione fagocitaria o di captazione della emosiderina o una attività ossidasica stabile o comunque rapporti con gli elementi formatori del simpatico, trattasi di un reperto costante, con diversa distribuzione nelle varie età, con sede abituale al confine tra midollare e corticale, in rapporto colla membrana avventiziale dei vasi, specie venosi: avrebbero pertanto significato non patologico, essendo indipendenti da fatti morbosi acuti o cronici o letali del surrene.

Secondo le accurate ricerche del Costa, dovrebbero quindi considerarsi come un reperto normale nel surrene. Se in linea generale le deduzioni che derivano dalle accurate ricerche del Costa possono essere accolte, nel caso in esame sembra giustificato di concludere:

6) *Gli accumuli di cellule rotonde di tipo linfocitario nella corticale del surrene, devono considerarsi alla stessa stregua di quelli osservati negli altri organi.*

La conclusione ora esposta si basa sul carattere infiltrativo degli accumuli, che dissociano gli elementi parenchimali (microfotografia n. 7), sul fatto che si trovano quasi sempre al disotto della capsula, che nella capsula stessa sono reperibili elementi linfocitari dello stesso tipo disseminati, che è spesso dimostrabile un rapporto con formazioni vascolari.

Le alterazioni della milza non offrono argomenti a speciali rilievi: nel 1° caso vennero descritti infiltrati linfocitari, zone di infarto, lesioni di tipo arteriosclerotico (dispersione degli elementi alla periferia del follicolo); nel 2° iperplasia diffusa nel follicolo e congestione della polpa, distacco degli endoteli, jalinosi dell'arteriola centro-follicolare.

Nell'unico caso in cui avemmo l'opportunità di esaminare il tessuto nervoso trovammo lesioni varie rappresentate da speciali formazioni omogenee in rapporto colla glia in determinate zone dell'encefalo, da zone di disintegrazione lacunare perivascolare, da edema perivasale, da infiltrati linfocitari, ecc. Per i caratteri morfologici e tintoriali, per la distribuzione e per la sede, le formazioni descritte si identificano coi cosidetti «corpora amylacea». Circa il loro significato si è molto discusso. Mentre Schamaus per la presenza di un nucleo centrale e di un rivestimento stratificato concentrico li fa derivare da cilindri dell'asse e da guaine midollari distrutte, Redlich ritiene che derivino dai nuclei della nevroglia per particolari trasformazioni di ignota natura. A questo concetto si associa Obersteiner, secondo il quale essi si produrrebbero nel corpo delle cellule nevrogliche, le quali costituirebbero nei vecchi il substrato dei corpi amilacei: in principio sono provvisti di un rivestimento simile a grasso, e più tardi, dopo la distruzione delle cellule di glia malate ed il riassorbimento dell'involucro adipoide, rimarrebbero li-

beri nel tessuto nervoso. Per la loro interpretazione deve essere tenuto presente che la loro comparsa è legata alla presenza di glia e che si possono trovare anche in località completamente prive di fibre midollari.

Qualunque sia il loro significato e comunque derivino, è certo il fatto che si rinvengono con maggior frequenza in alcuni territori, nella senilità, nell'arteriosclerosi diffusa, nell'encefalite ed in molti processi morbosi a carattere distruttivo del tessuto nervoso. Quindi non possiamo assegnare loro particolare importanza nel caso da noi studiato, anche se in questo risultano molto numerosi (microfotografia n. 10), poichè certamente si avevano nel cervello alterazioni arteriosclerotiche non lievi.

Ben diversamente dobbiamo invece considerare le aree di disintegrazione perivascolare (microfotografia n. 11), sia perchè interessano i piccoli vasi, sia perchè si associano a fatti iperemici e congestizi diffusi, sia infine perchè in queste zone si nota anche iperplasia degli endoteli ed infiltrazione di cellule linfocitoidi. Pertanto si conclude:

7) *Nella febbre eruttiva possono dimostrarsi nel tessuto nervoso alterazioni di tipo vario e di estensione diversa, non tutte riferibili al processo infettivo in atto.*

Detto così delle alterazioni istologiche rilevate in qualche caso, sarà opportuno accennare alle analogie ed alle differenze dal tifo petecchiale, riservando ad ulteriori e più complete ricerche su più ampio materiale di meglio precisarle prima di trarre delle conclusioni definitive per l'indentificazione o per la preparazione dei due processi.

Dalla lettura di alcuni dei più importanti lavori comparsi durante e dopo la guerra si ricava che non esistono al tavolo anatomico alterazioni specifiche del tifo esantematico. Lo stesso tumore di milza che secondo Herzog sarebbe costante, può mancare, ed anzi Bauer afferma che il reperto di milza piccola, dura, con iperplasia dei follicoli costituisce un dato importante per la diagnosi. Aschoff a sua volta ritiene che la milza sia normale o poco ingrossata e talvolta impiccolita, di colore scuro piuttosto brunastro, con superficie di taglio liscia o finissimamente granulosa, poco spappolabile e dura. Secondo Jaffé invece sarebbe ingrossata e di aspetto setticemico nei casi di morte precoce, mentre si avrebbe una caratteristica punteggiatura bruna della polpa — da emosiderina — in quelli a decorso protratto.

Ed anche le manifestazioni cutanee pur così tipiche *in vivo*, nel cadavere spesso appaiono poco evidenti.

Maggiore importanza assume quindi il raffronto istologico, poichè è merito di E. Fränkel (1914) di aver segnalato nel dermotifo lesioni specifiche delle arterie piccole e precapillari nello strato reticolare del derma, al confine tra derma e sottocutaneo, rappresentate da due processi svolgentisi in sede diversa: nell'intima e nell'avventizia (endo e perivasculite di Ceelen).

Nell'intima si osserva la cosidetta « *endotelite desquamativa e necrotica* » di Bauer, per cui il lume vasale si restringe senza però di solito obliterarsi, con formazione di trombi granulosi e jalini parziali, disposti a semilune (Poindecker): le alterazioni necrotiche però non interessano tutte le arterie o una arteria in tutto il suo decorso o in tutta la sua circonferenza, ma si manifestano in focolai isolati, a settori, risparmiando la tonaca muscolare.

Nell'avventizia si osserva invece la « *periarteriolite nodosa* » di Nicol,

per cui il vaso assume una posizione quasi eccentrica rispetto agli infiltrati che sono costituiti: *a)* da cellule grandi di tipo epitelioide (secondo Fränkel di origine avventiziale e periavventiziale, secondo Wolbach e Tood invece di origine endoteliale), caratterizzate per Bompiani da una certa irregolarità di forma e da differente grandezza dei nuclei poveri di cromatina; *b)* da cellule del tipo linfocitico; *c)* da poche plasmacellule e qualche cellula poligonale con protoplasma abbondante, omogeneo, ossifilo e nucleo bene colorabile. Circa la presenza di leucociti polinucleati mentre Fränkel la esclude, Aschoff, Benda e Ceelen l'ammettono specie nei primi stadi della malattia, forse in rapporto colla necrosi della parete vasale.

Indipendentemente dagli infiltrati nodulari, forse ad essi equivalenti, Bompiani ha osservato nel periodo florido della malattia dei *focolai di infiltrazione cellulare diffusa*, i quali occupano un'estensione molto più ampia dei noduli, hanno confini indistinti verso il tessuto circostante e non presentano sempre un rapporto evidente coi vasi, trovandosi talora localizzati attorno alle ghiandole sudoripare e ai follicoli piliferi, più raramente attorno alle ghiandole sebacee. Anche Paltauf (1916) aveva riscontrato infiltrati così estesi, senza però darne una dettagliata descrizione. Nei focolai diffusi, descritti da Bompiani, si ritrovano gli stessi elementi cellulari che costituiscono i noduli di Fränkel, ma con proporzione più varia, diversa da caso a caso, e con polimorfismo assai accentuato: cellule del tipo dei linfociti; cellule grandi epitelioidi; cellule fusiformi o stellate, a tipo fibroblastico; plasmacellule tipo Unna-Marchalkó, talora in numero predominante; piccoli nuclei apparentemente liberi; rare cellule con protoplasma omogeneo ossifilo e nuclei ben colorabili; rari leucociti polinucleati.

Da altre ricerche di Bompiani, dirette a studiare il comportamento del tessuto connettivo e del tessuto elastico in corrispondenza dei noduli e degli infiltrati, risulta che gli elementi cellulari dei focolai sono contenuti in un reticolo a fibre delicatissime, che si continuano alla periferia coi fascetti del tessuto connettivo fibrillare circostante; invece manca sempre il tessuto elastico e vi è soltanto rappresentato da qualche frammento di fibra. Inoltre il reticolo elastico sottoepidermico, nei tratti dove esiste la roseola, ha l'aspetto di discontinuità per zone di estensione varia e più profondamente si riscontrano spesso elementi comuni d'infiltrazione.

Nelle sezioni di cute esaminate in un periodo più avanzato della malattia (20ª-27ª giornata), secondo l'A. si possono trovare delle formazioni istologiche che con verosimiglianza rappresentano l'esito verso la guarigione dei noduli di Fränkel. Si tratta di formazioni anch'esse nodulari, ma più piccole, di due tipi: linfoide e fibroso o cicatriziale. I *noduli linfoidi* sono costituiti d'accumuli di cellule con i caratteri dei comuni linfociti di piccole dimensioni, rotondeggianti e distribuiti sul decorso dei vasi cutanei più superficiali (strato papillare e strati superiori della « pars reticularis »). Vi si trovano anche, ma in scarso numero, elementi con nucleo fusato e ad estremi tozzi, disposti parallelamente alla lunghezza del vaso che attraversa il nodulo. Nei *noduli fibrosi*, invece, prevalgono questi elementi sempre orientati secondo l'asse longitudinale del vaso, attorno al quale formano strati sovrapposti.

Infine pure nei vasi con trombosi parietale, Bompiani ha potuto osser-

vare processi di sostituzione ed organizzazione, dimostrati dalla invasione del trombo da parte di elementi fibroblastici giovani.

Non esiste accordo sulla priorità di comparsa delle alterazioni intimali e avventiziali. La maggior parte degli AA. (Bauer, Spielmeyer, Ceelen) ritengono che la lesione iniziale sia rappresentata da una necrosi della parete vasale, a cui seguirebbe l'infiltrazione periarteriolare. Anzi Bauer sostiene che il tifo esantematico può essere considerato, dal punto di vista anatomo-patologico, come un'affezione sistematizzata delle arterie piccole e precapillari, provocata da un agente che con esse ha speciali affinità, ed in cui la lesione è subordinata nella sua estensione e nella sua gravezza a questo agente.

Jaffé invece pensa che la lesione endoteliale non sia sempre necessariamente la primitiva, ma che il nodulo perivascolare può formarsi in precedenza ed indipendentemente da essa. In un primo stadio i capillari sono ripieni di linfociti, che in un secondo tempo migrano; perciò la lesione endoteliale non è la causa della formazione del nodulo, ma l'uno e l'altra trovano la stessa ragione di origine nelle tossine circostanti. La formazione cronologica del nodulo secondo l'A., è la seguente: accumulo di linfociti nel vaso, trasmigrazione di essi negli spazi avventiziali, dove si riuniscono con scarsi leucociti, indi aumento di elementi avventiziali, che formano la massa principale del nodulo, e produzione di plasmacellule.

Abbiamo ricordato con maggiore estensione queste alterazioni istologiche del dermotifo per porle a confronto con quelle da noi viste in casi di febbre eruttiva, data l'importanza delle lesioni cutanee nel quadro anatomo-clinico.

Per quanto concerne il cuore diremo che se vennero descritte con discreta frequenza lesioni vasali caratteristiche, analoghe a quelle dell'aorta e della cava (Ceelen), oppure si è parlato di cuore flaccido e dilatato con alterazioni lifocitoidi precapillari (Herzog), di ipertrofia del ventricolo sinistro (Gastou) e spesso di degenerazione grassa alla punta (Aschoff), Muncks afferma che il cuore non avrebbe alterazioni neanche in casi in cui si erano verificati disturbi di circolo o seguiti da morte improvvisa come nella difterite.

In riferimento alla milza — alla quale abbiamo accennato poc'anzi per dire come spesso non sia ingrandita od anche piccola e dura — l'esame istologico ha dimostrato emorragie diffuse ed a focolaio, tumefazione e proliferazione degli endoteli dei seni e trombosi dei seni in circa un quarto dei casi, abbondanti plasmacellule nella polpa in due terzi dei casi, ma non tipici noduli petecchiali lungo i vasi (Dawidowski), linfociti a protoplasma basofilo e forme plasmacellulari nel follicolo (Herzog), reazione mieloide (Nicol), intensa attività emocateretica ed eritrofagica (Aschoff).

Tralasciando di dire del polmone che pure si trova alterato nel 50 % dei casi di tifo petecchiale, ricorderemo nel rene le emorragie puntiformi in un terzo dei casi (Jaffé), la mancanza di cilindri jalini e di necrosi epiteliali, la reazione mielocitaria nella sostanza midollare del rene (Aschoff), la comparsa di cilindri emoglobinici — sulla quale hanno richiamato l'attenzione Aschoff e Schmincke — cui corrisponde una pigmentazione bruna in alcuni tratti dei canalicoli, attraverso i quali si elimina l'emoglobina.

Infiltrati linfocitari, linfoblastici, plasmacellulari, furono osservati nel fegato da numerosi AA., e così pure infiltrati leucocitari attorno ad altera-

zioni necrotiche. Ugualmente vennero rilevate note di infiammazione interstiziale nella corticale del surrene (Munks), ipertrofia delle surrenali (Gastou), formazioni nodulari linfoidi lungo i piccoli vasi dello stomaco, dell'intestino ecc.

Una speciale menzione deve rivolgersi alle alterazioni del sistema nervoso nel tifo petecchiale per la loro importanza e per il loro polimorfismo. Furono descritti nel cervello noduli e focolai perivascolari dovunque, ma di preferenza nella sostanza grigia, in quella del peduncolo, del pavimento del quarto ventricolo, nel midollo allungato, nella zona molecolare del cervelletto (Spielmeyer); infiltrati lungo i vasi con atrofia delle cellule gangliari con pigmentazione e tigrolisi (Grodzki); leptomeningiti sierose e purulente (Anitschkow-Grodzki); focolai più o meno diffusi nei plessi coroidei e nella pachimeninge; cromatolisi, deformazione del contorno cellulare, interruzione delle neurofibrille, impiccolimento del nucleo (Zironi), ecc. Senza estenderci nella descrizione delle varie lesioni, anche nel sistema nervoso periferico, ci limiteremo a rammentare le osservazioni di un valoroso studioso italiano, il Parodi. Dalle accurate ricerche di questo A. risulta che le alterazioni della corteccia ed in ispecie del bulbo lungo il decorso dei vasi — dalle arteriole, ai pre-capillari, ai capillari — sono reperto costante, assumendo varii tipi morfologici. Spesso intorno ai vasi arteriosi di calibro relativamente cospicuo, si osservano infiltrati intorno all'avventizia, di tipo linfocitario, con qualche splasmacellula e con elementi avventiziali in numero vario, senza apparente compromissione degli strati medio-intimali. Molto di rado si vedono noduli infiammatori, simili a quelli descritti da Frankel nella cute, lungo il decorso delle arteriole. Si presentano come ingrossamenti fusiformi del piccolo vaso, con cospicua restrizione del lume, senza che coesistano fatti di necrosi intimale.

Le alterazioni più frequenti interessano le arterie più piccole ed i precapillari. L'endotelio in genere non è alterato, mentre attorno ad esso ed alla sottile membranella periendoteliale si rinvengono lungo il perimetro vasale elementi piccoli, di tipo linfocitario, e rare cellule un po' più grosse col nucleo più chiaro. La loro disposizione monoseriale in lunghi tratti dei piccoli vasi ha un aspetto caratteristico. Quando l'endotelio si è distaccato, si ha l'impressione che la parete del vasellino sia costituita dalla serie regolare dei linfociti, disposti secondo il perimetro.

In altri casi la disposizione dei linfociti non è monoseriale, nè regolare, e spesso si notano anche dei piccoli infiltrati nell'ambito del tessuto nervoso, che però mantengono sempre rapporti con i vasi. Questi focolai, paragonabili a quelli dell'encefalite, sono costituiti oltre che da piccoli linfociti da cellule più irregolari, forse di origine endoteliale, da leucociti polinucleati, da elementi gliali che sembrano reagire precocemente allo stimolo infiammatorio, e da elementi nervosi con qualche segno di alterazione regressiva. Secondo l'A., le alterazioni vasali nell'encefalo non sarebbero riferibili ad una primitiva necrosi circoscritta dell'intima. Senza poterle escludere, afferma che le lesioni necrobiotiche delle pareti vasali non sono costanti nel dermotifo e possono svolgersi indipendentemente da esse. (Rössle-Nauwerk).

Inoltre nelle alterazioni encefaliche non si riscontrano reperti di tipo emorragico (Jarisch), nè quelli di endovascolite produttiva osservata nella

cute da Bauer; mentre il leucocito polinucleato può partecipare alla formazione dei focolai flogistici. Per di più il reperto dell'A. conferma quanto sostiene Benda sulla costanza dei focolai cerebrali nei dermotifosi, sulla presenza di alterazioni degenerative delle cellule gangliari in corrispondenza dei focolai, e sulla completa identità delle lesioni cutanee con quelle del cervello, in quanto che, mentre queste appaiono piuttosto come focolai di encefalite, invece le prime sono di tipo periarterico. Cosicchè appare convincente l'opinione di Jaffé, secondo la quale il virus del dermotifo può esercitare una azione dannosa sulle pareti dei piccoli vasi (necrobiosi principalmente nei capillari) ovvero può determinare uno stimolo produttivo più blando, a cui probabilmente si devono riportare le alterazioni perivascolari, e sebbene raramente la produzione dei noduli.

Anche nel sistema nervoso periferico si osservano lesioni di endo e perineurite e la formazione di noduli lungo i vasetti nervosi (Marinesco). Sono specialmente colpiti i nervi sensitivi. I noduli si estendono ai gangli spinali, che presentano anche alterazioni infiammatorie. Queste si diffondono lungo le radici posteriori alle meningi ed al midollo spinale, dove si trovano numerosi noduli sopratutto nella sostanza grigia. Date le alterazioni evidenti del sistema nervoso periferico estese a quello centrale (neurite ascendente), Marinesco ritiene che il virus si diffonda oltre che per via sanguigna, anche per la via linfatica dei nervi.

Dopo di avere così riassunto il quadro anatomo-patologico del tifo petecchiale, senza ripeterci, attenendoci e riferendoci a quanto risulta dalle descrizioni fatte delle singole lesioni nei diversi casi, crediamo di poter concludere al termine del nostro studio:

8) *Gli esami istologici, limitati ad alcuni organi, in tre casi di « febbre eruttiva » non permettono senz'altro di identificare le alterazioni da noi osservate con quelle del tifo petecchiale.*

Tale conclusione intende riferirsi unicamente soltanto a quello che abbiamo cercato di dimostrare colla maggiore obiettività, senza escludere che ulteriori indagini, e più complete, possano condurre a diversa interpretazione.

RIASSUNTO.

L'A., di fronte alla scarsezza dei reperti riferiti nella letteratura, ha istituito ricerche anatomo-istologiche limitate ad alcuni organi, in tre casi di « febbre eruttiva », il cui risultato non gli permette di identificare le alterazioni da lui osservate con quelle del tifo petecchiale.

BIBLIOGRAFIA.

ANITSCHKOW. *Ueber die Veränderungen der Hirnhaut beim Fleckfieber.* Russische pathol. Gesellsch., Petersburg, 1919.

ASCHOFF. *Ueber anatomische Befunde bei Fleckfieber.* Medizinische Klinik, 11, n. 29, 1915.

BAUER. *Zur Anatomie und Histologie des Flecktyphus.* Münchener Medizinische Wochenschrift, 63, n. 15 e 34, 1916.

BOINET, J. PIERI e DUNAN. *Recherches nouvelles sur la fièvre exanthématique du littoral méditerranéen.* Bulletin del'Accademie de Médecine, n. 33,9, ottobre 1928.

BOMPIANI. *Osservazioni istopatologiche sulla roseola del tifo esantematico.* Archivio per le Scienze Mediche, vol. 43, n. 8, 1920

CANNAVÒ. *Osservazioni e ricerche in un caso di febbre esantematica mediterranea.* Riforma Medica, n. 23, pag. 862, 1932.

CARDUCCI. *Su una speciale forma di febbre eruttiva.* Rivista Ospedaliera, 1920.

CAVALLETTI. *La febbre eruttiva*. Osservazioni critiche e contributo clinico. Rivista Ospedaliera, vol. XIX, n. 7, pag. 271, luglio 1929.

CEELEN. *Ueber histologische Befunde bei Flekfieber*. Münchener Medizinische Wochenschrift, 63, 1916.

CESARI. *La febbre eruttiva*. Casa Editrice C. Cesari, Ascoli Piceno, 1921.

DAWIDOWSKI. *Pathologische Anatomie des Flekfiebers* Ergebn. d. allg. Pathol., vol. 20, 1920.

DIONISI. Citato da PECORI.

FILIPPELLA. *Ricerche su tre casi di febbre eruttiva*. Policlinico, Sez. Pratica. fasc. 9, pag. 270, 1923.

FRÄNKEL E. *Ueber Fleckfieber und Roseola*. Münchener Medizinische Wochenschrift, 61, n. 2, 1914.

ID. *Zur pathologischen Anatomie des Fleckfiebers*. Münch. Med. Woch., n. 31, 1921.

GASTOU. *Épidémie du thyphus exanthématique à Belgrade*, Revue de Médicine, t. 34, n. 8-9, 1916.

GRODZKI. *Ueber einigen Formen der Flecktyphus*. Münch. Med. Woch., vol. 70, 1929.

GRYZWO-DABROWSKI. *Untersuchungen über die pathologische Anatomie des Fleckfiebers*. Virchow's Arch., vol. 225, 1918.

HERZOG. *Zur pathologie des Fleckfiebers*. Contr. f. allg. Path. u. path. Anat., vol. 29, 1918.

JAFFÉ. *Zur pathologischen Anatomie des Fleckfiebers*. Medizinische Klinik, 14, n. 23, 1918.

LEMIERRE. *La fièvre pourprée des Montagnes Rocheuses et les fièvres exanthématiques*. La Presse Médicale, 17 fev. 1934.

LÖWY. *Ueber atypische Fleckfiebererkrankungen*. Wien. med Woch., n. 44, 1919.

MARINESCO. *Recherches sur les lésions du système nerveux central dans le typhus exanthématique. Le rôle de la nevrite ascendente dans le mécanisme de ces lésions*. Annales de l'Institut Pasteur, T. 36, n. 3, 1922.

NICOL. *Patologisch-anatomische Studien bei Fleckfieber*. Beiträge zur pathologischen Anatomie und zur allgemeinen Pathologie, 60, n. 1, 1919.

OLMER D.-OLMER J. *Recherches expérimentelles et examens de laboratoire dans la « fièvre exanthématique »*. Le Journ. Méd. Franç., n. 1, p. 8, 1929.

PARODI. *Note istologiche sulle alterazioni encefaliche nel tifo esantematico*. Pathologica, vol. XI, n. 255, p. 377, 1919.

PECORI. *Note su alcuni casi di una forma morbosa riferibile alla malattia di Brill osservati in Roma (dermotifo estivo non diffusibile)*. Annali d'Igiene, n. 1, pag. 1, 1929.

PIÉRI J.-MOSINGER. *Étude anatomo-pathologique de l'escare et de la maculo-papule exanthèmatiques*. Soc. de Medicine de Marseille, 9, juillet 1932.

PIÉRI J. *La fièvre exanthématique du Littoral Méditerranéen*. G. Doin e C.ie, Paris, 1933.

POINDECKER. *Zur Diagnose des Fleckfiebers in Felde*. Münchener Medizinische Woch., 63, n. 5, 1916.

REITANO-BONCINELLI. *Risultati della inoculazione sperimentale del virus della cosidetta « febbre esantematica » all'uomo*. Annali di Medicina Navale e Coloniale, vol. II, fasc. V-VI, 1932.

ID. *Risultati della inoculazione del virus della cosidetta « febbre esantematica » agli animali id laboratorio*. Ibid., 1932.

REITANO. *Le attuali conoscenze sulle malattie del gruppo tifo esantematico*. Boll. dell'Istituto Sier. Milanese, fasc. III, 1933.

SAMPIETRO. *Osservazioni sperimentali nel dermotifo estivo benigno non diffusibile osservato a Roma*. Comunicazione al I Congresso Internazionale d'Igiene Mediterranea; Marsiglia, 1932.

SPIELMEYER. *Die Zentralen Veränderungen beim Fleckfieber und ihre Bedentung für die Histopathologie der Hirnrinde*. Zeitschrift für die gesamte Neurologie und Psychiatrie, Bd. 47, 1919.

TROISIER-CATTAN. *La fièvre boutenneuse expérimentale*. La Presse Médicale, n. 100, 1933.

WOLBACH-TOOD. *Note sur l'étiologie e l'anatomie pathologique du typhus exantématique au Mexique*. Annales des l'Institut Pasteur, n. 3, pag. 153, 1920.

ZIRONI. *Tifo esantematico*. In LUSTIG. *« Malattie infettive dell'uomo e degli animali »*. F. Vallardi, Milano, 1923.

Roma, 1936 - Stab. Tip. Armani di M. Courrier C. FRUGONI, dir. - A. POZZI, resp.

Anno XLIII Roma, 1° Maggio 1936 - XIV Num. 5.

"IL POLICLINICO"

SEZIONE MEDICA
fondata da GUIDO BACCELLI
diretta dal prof. CESARE FRUGONI
Clinico Medico di Roma.

SOMMARIO

LAVORI ORIGINALI

I.

Istituto di Clinica Medica della R. Università di Roma
Direttore: prof. C. Frugoni.

Trasporto passivo alla Prausnitz e Küstner in un caso di urticaria factitia.

Dott. Pietro Molinari Tosatti.

Strisciando rapidamente sulla cute umana con un oggetto a punta smussa, si vede seguire una serie di fenomeni, localizzati al punto di applicazione dello stimolo, che sono noti col nome di dermografia o dermografismo. A seconda dell'intensità dello stimolo la reazione dermografica può essere piana e manifestarsi con una stria bianca o con una stria rossa (dermografia semplice), mista o composta, quando coesistono più strie semplici variamente combinate; può essere elevata, quando alle suddette reazioni dermografiche semplici s'accompagna una manifestazione ponfoide. A base di questi fenomeni sono reazioni vaso-costrittrici e vaso-dilatatrici dei piccoli vasi della cute, e, per la reazione elevata, variazioni della permeabilità capillare.

Le reazioni dermografiche sono fenomeni fisiologici della cute normale. Lunedei, in base alla sua larga esperienza, afferma che « sia la loro assenza e non la loro presenza da considerarsi come fenomeno patologico ». Anche per la dermografia elevata, che qui particolarmente ci interessa, è ammesso ormai dalla gran maggioranza degli AA., che più di recente hanno studiato l'argomento (da noi Meineri, Lunedei, Comel e altri), che si tratti di un fenomeno fisiologico. Usando una determinata intensità di stimolo, tale reazione si può provocare, allo stesso modo delle reazioni piane, in qualsiasi

individuo normale. Meineri, applicando stimoli di 200-300 grammi (dermografo) ripetutamente per la durata di un minuto, ottiene nel normale una tipica reazione elevata: Lunedei usa una sola stimolazione di intensità corrispondente a 500 gr.; Comel, che col suo dermografo tien conto oltre che del peso-stimolo anche della superficie sulla quale il peso-stimolo viene a gravare, impiega abitualmente per ottenere la reazione elevata nel normale gli stimoli 200/2 e 200/1. È importante il dato della intensità e della durata dello stimolo efficace, perchè su questo si basa l'unico criterio di reale discriminazione fra reazioni normali e abnormi o patologiche in campo di dermografia elevata. Può dirsi, a questa tregua, che sia abnorme e patologica da un lato la sua assenza completa, dall'altro la sua provocabilità con stimoli, che differiscono da quelli normali in quanto sono ad essi inferiori. Mentre la reazione elevata rappresenta la risposta dermografica fisiologica di fronte a stimoli molto intensi, in casi patologici tal risposta si può ottenere anche per stimoli medi, piccoli e minimi: Comel ha potuto in qualche caso del genere provocare un'intensa reazione elevata, con fenomeni di incremento del ponfo centrale, anche con stimoli della grandezza di 50/3. Sono questi casi di abnorme reattività che vanno sotto la denominazione di urticaria factitia.

Abbiamo creduto opportuno di premettere queste nozioni per meglio fissare i caratteri e i limiti del concetto di urticaria factitia, quale è comunemente ammesso. Da quanto abbiamo detto appare ch'esso essenzialmente si basa su un criterio quantitativo, anzichè qualitativo: fra un soggetto affetto da urticaria factitia e un soggetto normale, di fronte allo stimolo meccanico portato sulla cute, non esistono che differenze di grado, potendosi nel primo identificare il carattere della anormalità nell'esagerata suscettibilità della sua pelle di fronte a quello stimolo. È il concetto che fin dell'inizio dei suoi studi sulla reazione triplice Lewis ha propugnato, e prima di lui Ebbecke. Anzi, appunto valendosi di questo concetto, Lewis dalle sue ricerche, che inizialmente hanno avuto per oggetto casi di urticaria factitia, è risalito all'interpretazione del meccanismo della reazione triplice, intesa quale risposta allo stimolo meccanico o ad altri stimoli applicati sulla cute nell'individuo normale. Già in una nota precedente ci siamo intrattenuti sul modo di estrinsecarsi e sul meccanismo di estrinsecazione della reazione triplice; e abbiamo con particolare cura riportato a questo proposito i classici concetti del Lewis e della sua Scuola. Si può dire che tali concetti, per quel che riguarda, delle varie reazioni dermografiche, la reazione elevata, siano condivisi dalla maggioranza degli AA., che si sono occupati dell'argomento. Anche Lunedei, che per le reazioni dermografiche piane è propenso ad ammettere un meccanismo (arco) nervoso estremamente periferico, avente il suo centro nel corpuscolo sensitivo e le vie rispettivamente afferente ed efferente nelle fibrille ultraespansionali, che rispettivamente vengono dagli apparati ricettori della cute e che vanno alle pareti dei capillari (secondo i concetti anatomo-istologici di Ruffini e Sfameni); anche Lunedei, per quanto riguarda il meccanismo della reazione elevata, non può a meno di ammettere l'intervento, sia pure accanto ad altri fattori, di sostanze capillaro-attive del tipo delle sostanze H di Lewis. La reazione dermografica elevata si identifica colla reazione triplice di Lewis (stria rossa centrale, alone eritema-

toso, ponfo): è la risposta della cute allo stimolo meccanico, purchè sia adeguato. L'urticaria factitia, come abbiamo detto, non rappresenterebbe che questa risposta, ma esagerata, per stimoli cioè che sulla cute normale non sono adeguati. E non già sarebbe aumentata, secondo le idee del Lewis, la reattività delle pareti vasali di fronte allo stimolo meccanico; ma sarebbe aumentata la capacità delle cellule della cute di liberare sostanze ad azione istamino-simile per causa di questo stimolo.

Fin qui i concetti che, nello studio dell'urticaria factitia, si basano su un criterio, per dir così, strettamente fisio-patologico; concetti che hanno fatto sì che AA., come il Thomas e P. Vallery-Radot, abbiano negato ogni legame fra dermografismo elevato e orticaria in senso lato.

D'altra parte, secondo l'opinione di molti altri AA., l'urticaria factitia è considerata come facente parte di quel vasto gruppo nosologico, che si designa col termine generico di urticaria; alla cui suddivisione e classificazione una volta ha presieduto un criterio quasi esclusivamente morfologico, ma che modernamente è stato riordinato secondo criteri più strettamente ezio-patogenetici (v., fra i molti, Joltrain). Accanto al vasto gruppo delle orticarie alimentari, delle orticarie da medicamenti, da punture di insetti, da inalazioni di talune polveri, da trattamenti vaccinici, ecc., si è distinto un gruppo di orticarie dette da agenti fisici (caldo, freddo, stimoli meccanici, ecc.). È importante questo accostamento d'ordine nosografico, perchè da esso è scaturito un nuovo modo di investigare il problema patogenetico dell'urticaria factitia e in genere delle orticarie da agenti fisici. Dicono Frugoni e Melli, nel loro capitolo sulle malattie allergiche nel Trattato del Ceconi, a proposito dell'orticaria, che, in quanto l'orticaria rappresenta la più costante e caratteristica manifestazione dell'anafilassi e dell'allergia in genere, in quanto spesso si intreccia ad altre forme allergiche, in quanto il suo « terreno » spesso si identifica con quello dei soggetti predisposti alle malattie allergiche; per tutti questi motivi facile e logica appare l'affermazione della natura allergica e spesso anafilattica in senso stretto di talune orticarie. Il gruppo delle orticarie alimentari ne è il migliore — e non unico — esempio: quelle che Joltrain chiama dermatosi da sensibilizzazione. Il problema sta nel precisare, come soggiungono Frugoni e Melli, se tutte le orticarie sono allergiche; e per alcuni gruppi essi convengono che l'eziologia ne è ancora oscura, e che la dimostrazione della natura allergica non è ancora stata data.

Per altro questo criterio d'analogia, derivante dal predetto accostamento nosografico, ha indotto parecchi AA. a ricercare anche nel gruppo delle orticarie da agenti fisici il substrato allergico. E questo ha valso — se non altro — ad allargare i limiti dello studio dell'orticaria da agenti fisici, in quanto da una valutazione strettamente locale del fenomeno si è passati ad una valutazione più generale, coinvolgendo nelle indagini anche lo studio della « componente umorale » del quadro fisio-patologico, con interessanti risultati. È a Duke che un simile indirizzo originariamente si deve e al suo concetto dell'« allergia fisica ». Le ricerche, dopo di lui, si sono moltiplicate: casi di orticaria da caldo, freddo, da stimoli meccanici, da reazioni fisiche, da sole, ecc. sono stati descritti da Horton e Brown, Ward, Alexander, Harris Lewis e Vaughan, Biberstein, Perutz, Jadassohn e Schaaf,

Klein, P. Valléry-Radot e Coll. e da molti altri; in Italia da Mibelli, Podestà, Del Vico, ecc. La Scuola di Török, e specialmente Lehner e Rajka, si è particolarmente, e con originali ricerche, occupata dell'argomento.

A proposito della patogenesi di questo gruppo di casi, le opinioni sono nettamente divise: l'ammissione o la negazione di un meccanismo allergico in senso stretto (reazione antigene-anticorpo) è l'oggetto della controversia. Anche nella discussione, avvenuta al VII Congresso dell'Associazione Americana per lo studio dell'allergia nel 1929, in seguito ad una comunicazione di Brown e Horton su una serie di casi di allergia da freddo, le opinioni furono divise e, per la maggior parte, non proprio favorevoli all'ammissione di un tal concetto.

Urbach e i suoi Collaboratori sono fra coloro che più a fondo hanno indagato questo problema. In uno studio recente, apparso nella *Wien. Klin. Wschr.* (1933), Urbach, con Fasal, espone ampiamente i dati della letteratura in questo campo e sottopone a critica sagace la concezione del Duke e i risultati e i concetti della maggior parte degli AA., che sull'argomento hanno scritto. È una messa a punto preziosa, che merita di essere, per quel che ha attinenza con quanto esporremo, riferita in alcuni punti essenziali.

Di fronte all'orticaria da agenti fisici (freddo, caldo, pressione) Urbach pone il problema: si tratta di una ipersensibilità dei vasi della cute o di una reazione patologica dei nervi vasali, in altri termini di una vaso-allergia o di una vaso-neurosi? Egli elenca una serie di AA., come Lehner, Lehner Rajka e Török, Harris Lewis e Vaughan, Liebner, Gay Prieto, Bernstein, ecc., i quali in base a criteri, che verranno poi specificati, propendono per la natura allergica del fenomeno in studio; un'altra serie di AA., come Bibernstein, Perutz, Riehl Jr., W. Jadassohn e Schaaf, Klein Urbach e Fasal e altri, i quali mai sono riusciti, valendosi dei criteri predetti, a dimostrare questa genesi allergica. Il Duke ha riunito sotto la denominazione generica di « allergia fisica » tutte le manifestazioni morbose da agenti fisici, e ne ha distinto fondamentalmente due tipi: da un lato il tipo di contatto, dall'altro le reazioni a tipo di riflesso. Nel secondo gruppo, accanto a manifestazioni urticariche nel punto di applicazione degli agenti fisici in causa, si hanno reazioni a distanza, fra cui corizza, asma, disturbi gastro-intestinali, cefalea, convulsioni, perfino schok; e a base di questa polimorfa sintomatologia sarebbe, secondo l'A., un disturbo del meccanismo di regolazione del calore, in altre parole un'insufficienza dei processi atti a mantenere nell'organismo la temperatura ideale in varie condizioni di produzione e di perdita del calore. Al primo gruppo appartengono quei casi, in cui le manifestazioni rimangono circoscritte al punto di applicazione dell'agente fisico e s'estrinsecano principalmente colla reazione urticarica; ora, sebbene Duke ammetta che con straordinaria frequenza è mancata in questo gruppo la possibilità di un trasporto passivo, pure è incline ad ascrivere questo gruppo alla allergia, allo stesso titolo per cui all'allergia appartiene l'idiosincrasia ai medicamenti.

All'Urbach la denominazione di allergia fisica, data dal Duke a questo gruppo di manifestazioni morbose, e il concetto che ne è a base, appaiono soverchiamente restrittivi e impegnativi allo stato attuale delle nostre cogni-

zioni in materia, in quanto che non per tutte le manifestazioni morbose sotto quella denominazione aggruppate è dimostrata sicuramente la natura allergica. Egli pensa che i dati finora acquisiti nel campo dei disturbi da agenti fisici non ci permettano ancora di porre il problema della genesi allergica in senso generale per l'insieme di questo gruppo di manifestazioni morbose, ma che tal problema vada posto caso per caso, rimandando a più tardi eventuali estensioni o una generalizzazione del concetto stesso. Preferisce l'Urbach mantenere per ora la denominazione di « *cosidetta* allergia fisica », pure proposta dal Duke, intendendo con essa in senso lato una alterata capacità di reagire da parte di certi soggetti di fronte all'azione di agenti fisici. Analizzando caso per caso il materiale proprio e quello da altri reso noto, Urbach e Fasal hanno raccolto elementi per prospettare, ecletticamente, varie possibilità di spiegazione riguardo alla genesi delle manifestazioni morbose da agenti fisici. Accanto alla possibile formazione o liberazione nella cute, sotto l'azione di agenti fisici, di sostanze urticariogene o flogogene, istaminiche o istamino-simili (possibilità che a noi pare, sulla guida del Lewis, potrebbe ammettersi per qualsiasi manifestazione urticarica di questo come di altri tipi, quale meccanismo intermedio della formazione del ponfo, a prescindere quindi dall'interpretazione del come inizialmente questo meccanismo intermedio è messo in azione); accanto alla possibilità dell'intervento di disturbi centrali nel meccanismo di regolazione del calore (possibilità che entra in campo specialmente per quelle manifestazioni a distanza o generali, di cui abbiamo prima parlato a proposito della classificazione del Duke); accanto a queste, di particolare importanza ci paiono le due ipotesi seguenti: *a)* a base dell'azione degli agenti fisici sopra elencati sta un meccanismo costituito da una genuina reazione antigene-anticorpo; *b)* a base dell'azione degli stessi agenti è identificabile uno stato di « labilità » del sistema nervoso vasale periferico, comunque indotta attraverso fattori predisponenti, labilità per la quale azioni locali di natura fisica danno luogo, nel punto in cui vengono applicate, ad abnormi reazioni da parte dei nervi vasali.

Per discriminare l'una ipotesi dall'altra, la maggior parte degli AA. si è servita di alcuni criteri, da Doerr fissati come necessari per la dimostrazione di uno stato allergico: la positività delle prove cutanee, la possibilità di provocare una crisi emoclasica, la possibilità di ottenere una dissensibilizzazione e la positività del trasporto passivo.

Di questi — a prescindere dalla crisi emoclasica, che come segno di allergia ha perso molto del suo valore, e a prescindere dalla dissensibilizzazione, che può essere aspecifica, come Urbach dimostra sulla scorta di alcuni esempi tratti dalla letteratura — particolare importanza è attribuita al trasporto passivo.

Sulla base specialmente della mancata possibilità di realizzare una tale prova, nei casi di orticaria da agenti fisici da loro studiati, Urbach e Fasal negano la genesi allergica dei casi stessi e propendono per l'ipotesi di un alterato meccanismo nerveo-vascolare periferico, che essi designano col nome di vaso-neurosi o meglio di vaso-neuropatia da causa fisica (neuropatia vasomotoria). Sulla base specialmente della positività della prova del trasporto

passivo, nei casi da loro studiati, una schiera numerosa di AA., che abbiamo sopra elencato, ha sostenuto la genesi allergica dell'orticaria da agenti fisici.

Lehner e Rajka, della Scuola di Török, questo concetto hanno con particolare vigore sostenuto e appoggiato con copia di esempi tratta dalla loro casistica; anche per essi il criterio del trasporto passivo è il più importante e prezioso argomento — se pure non assolutamente indispensabile — a favore della natura allergica dei fenomeni studiati.

La concezione patogenetica di Lehner e Rajka si può così sintetizzare: per causa dello stimolo fisico, agente sulla cute, si formano nella cute stessa delle sostanze flogogene (entzündungserregende) ad azione istamino-simile, che passano in circolo e sono dimostrabili, in quanto sangue (siero) prelevato dopo lo stimolo (a distanza di 10', 30' fino a 60') provoca, iniettato intra cutem nello stesso individuo o in soggetti normali, reazioni pomfoidi più intense che il sangue (siero) dello stesso individuo, prelevato prima della stimolazione: nel sangue del maggior numero di questi pazienti sono presenti degli anticorpi (Reagine), che si possono trasportare passivamente, prelevando sangue dal soggetto, dopo adeguata stimolazione cutanea, e iniettandolo (siero) in individui normali, ove, per applicazione successiva in corrispondenza del punto iniettato dell'agente fisico corrispondente, è provocabile una tipica reazione ponfoide; dopo ripetute stimolazioni si manifesta un'attenuazione nella risposta cutanea allo stimolo (progressiva dissensibilizzazione), cui corrisponde la formazione e il passaggio in circolo di sostanze inibenti l'infiammazione (entzündungsabschwächende-Dereagine), dimostrabili per il fatto che all'iniezione intracutanea in un soggetto-test di sangue (siero), prelevato dopo che ripetute stimolazioni hanno agito sulla cute del soggetto in esame, conseguono ponfi più piccoli di quelli provocati dal siero dello stesso individuo, prelevato prima della stimolazione.

È d'uopo confessare che in questa concezione degli AA. ungheresi esiste più d'un punto oscuro. Si parla nelle loro ricerche della presenza di anticorpi in circolo e se ne dà la dimostrazione col trasporto passivo; ma non appare in esse sufficientemente identificato l'allergene corrispondente. È accennato, è vero, alla possibilità che, per azione dell'agente fisico, si formino nella cute sostanze a funzione allergenica, e paiono gli AA. (Lehner) ad un certo punto propensi ad attribuire questo ruolo alle sostanze flogogene, di cui prima abbiamo detto; ma in un altro lavoro (Lehner, Rajka e Fényes) considerano queste sostanze come aspecifiche (quale terzo fattore, accanto all'allergene e alle Reagine specifiche, da cui nettamente si distinguono, necessari o al manifestarsi della reazione infiammatoria allergica). D'altra parte quali siano i rapporti che legano l'anticorpo al supposto allergene, come da questi rapporti derivi lo sviluppo della reazione cutanea, non è detto chiaramente.

Più che con una univoca e unitaria interpretazione del meccanismo di questa supposta allergia fisica, può dirsi per ora che si abbia a che fare con l'acquisizione, per parte dei vari AA., di singoli elementi, che questa interpretazione possono anche — in parte e sempre in via ipotetica — suffragare, ma non pienamente dimostrare.

Ad ogni modo, prescindendo dal loro valore interpretativo, i fatti esistono e vanno sottolineati. A dimostrare, se non altro, quella « componente

umorale » nell'urticaria factitia, come in altre manifestazioni morbose da agenti fisici, su cui all'inizio abbiamo richiamato l'attenzione, valgono due fatti: da un lato la presenza di sostanze orticariogene o flogogene in circolo, originantisi per l'azione sulla cute degli agenti fisici, dall'altro la presenza in circolo di sostanze che, trasportate in altri individui normali, condizionano la riproduzione della originale reazione cutanea per applicazione successiva dello stimolo corrispondente. Il primo fatto risulta da documenti probativi ormai numerosi: Holzapfel, fra gli altri, ha potuto dimostrare in ricerche accurate ed esaurienti che nella dermografia elevata si forma nella pelle, sotto lo stimolo meccanico, e dal punto stimolato passa nel circolo sanguigno, una sostanza attiva, urticariogena (metodo delle iniezioni di siero prelevato dopo stimolazione), la quale non è identificabile con l'istamina.

Quanto al trasporto passivo, ricerche sono state fatte sia usando il metodo originale di Prausnitz e Küstner (siero di sangue), sia quello di Königstein-Urbach (siero di bolla), sia quello di Lehner e Rajka (trasporto di siero nell'orecchio di coniglio): più numerose le prove col primo metodo.

Hanno avuto risultati positivi, oltre alla maggior parte degli AA. del primo gruppo citato da Urbach, che più sopra abbiamo elencato, Joltrain in un caso di urticaria factitia, Weissenbach e Brisset in un caso di urticaria da freddo, Liebner in casi di urticaria meccanica e da freddo e recentemente, per tacer d'altri, da noi Scopesi in un caso di singolare sensibilità cutanea alle radiazioni di breve lunghezza d'onda.

Dalla letteratura appare che il maggior numero di casi con risultato positivo è reclutato nel campo dell'urticaria a frigore; inoltre è rilevabile che per lo più il siero atto al trasporto passivo è stato prelevato a breve distanza dalla corrispondente stimolazione cutanea.

Dal canto nostro abbiamo nell'anno decorso avuto la possibilità di studiare un caso di urticaria factitia, in cui ci fu possiile dimostrare un tipico trasporto passivo alla Prausnitz e Küstner. Per l'interesse in sè del dato obbiettivo in esso rilevato e per alcune sue peculiarità, che verranno successivamente esposte, crediamo opportuno riportarlo qui di seguito; accanto ad un altro caso di urticaria factitia, in cui la prova di Prausnitz e Küstner risultò negativa, ma in cui potemmo dimostrare la presenza in circolo di sostanze ponfogene.

Caso I. — C. Pietro, anni 42, da Roma, di professione muratore.

Nell'anamnesi familiare non c'è nulla di notevole: in particolare non malattie del ricambio, nervose, allergiche negli ascendenti e collaterali, se si toglie in una sorella una isolata poussée orticarica dopo un'operazione di appendicectomia. Buon mangiatore, bevitore di vino e di liquori, modico fumatore; ha moglie sana, prole sana (otto figli viventi).

Anamnesi patologica remota. Nella prima infanzia una malattia grave, acuta, febbrile, di cui il p. non ricorda la natura; successivamente una malattia esantematica, forse il morbillo. Nel 1911 ricorda, un po' vagamente, il p. un episodio morboso, caratterizzato da violenti dolori addominali, vomito e diarrea, per cui fu ricoverato in Ospedale, donde uscì dopo 48 ore, ristabilito. Durante la guerra, nel 1917, in seguito a disturbi cardiaci, caratterizzati da palpitazioni con dispnea accessuale, fu ricoverato più volte in ospedale e da ultimo riformato per « nevrosi cardiaca ». Otto anni fa all'incirca, nel 1926, senza causa apprezzabile fu colto da prurito generalizzato con eritema a chiazze, diffuso a tutto il corpo: non formazione di pomfi veri e propri; tal manifestazione ebbe durata di poche ore. Nel 1930 ebbe una foruncolosi, limitata alla gamba si-

nistra (disseminazione da grattamento). Due anni fa, dopo aver mangiato alla sera una salsiccia di maiale, fu colto, durante la notte, da prurito e contemporaneamente vide il suo corpo cospargersi di chiazze rosse non rilevate; anche questa volta l'ammalato asserisce di non aver notato formazione di pomfi veri e propri. Pure due anni fa, presso a poco, avendo una sera mangiato, fra l'altro, del prosciutto con pane e vino, fu colto da improvviso malore non meglio precisabile, per cui fu necessario il suo trasporto a letto e l'assistenza di un medico. Non notò in quell'occasione l'ammalato comparsa di efflorescenze cutanee nè di prurito; non vomito, non diarrea, non sindrome dolorosa di sorta. Il giorno successivo si rimise e potè poi riprendere le sue occupazioni. Da qualche tempo il p. avverte spesso dopo i pasti un senso di peso all'epigastrio e all'ipocondrio destro, talvolta nausea e talvolta ha qualche conato di vomito, saltuariamente: mai però vomito nè diarrea improvvisa post-prandiale nè sindrome ipercloridrica. L'alvo è piuttosto stitico. Da tempo va altresì soggetto a tonsilliti ricorrenti, senza complicazioni.

Anamnesi patologica prossima. Quattro mesi fa comparve un ascesso perianale, che venne inciso; in seguito furono fatte delle medicazioni, applicando localmente del liquido di Dakin diluito (mai prima usato). Il piccolo intervento operatorio fu fatto in anestesia locale (iniezioni di anestetico intorno al punto da incidere con aggiunta di anestesia superficiale al cloruro di etile). Uscì dall'Ospedale, ove era stato ricoverato, dopo 15 giorni, avendo la ferita operatoria ancora aperta; continuò a farsi medicare ambulatoriamente. Dopo una ventina di giorni dall'operazione il p. cominciò ad avvertire, in corrispondenza della regione perineale, dove venivano fatte le applicazioni di impacchi di liquido di Dakin, un forte prurito, che si estese ben presto al lato interno delle cosce; vide contemporaneamente formarsi delle chiazze eritematose, cosparse di punti rilevati, pure di colore rosso. Sospese le applicazioni, continuò il rapido estendersi dell'affezione cutanea, al tronco, agli arti, al viso, alla testa, caratterizzata da prurito, eritema, ponfi talora estesi, confluenti, lardacei, bianco-giallastri. Tali efflorescenze insorgevano spontaneamente, più di notte che di giorno; venivano però provocate anche dalla confricazione, nell'atto di lavarsi ecc. Durante il primo mese di tale sintomatologia il p. dalla gravità della sindrome era indotto in uno stato di abbattimento notevole. Non si può precisare se l'esacerbarsi di tali manifestazioni fosse in relazione coll'assunzione di particolari cibi; certo si è che l'a. non adottò particolari precauzioni dietetiche, se si toglie l'esclusione, non assoluta, di sughi e droghe dalle vivande. Dopo un mese la sintomatologia s'attenuò. In questi ultimi tempi, se il p. non si espone a stimoli meccanici, non ha disturbi nè manifestazioni cutanee; se si espone ai detti stimoli — limitatamente al sito dove lo stimolo è portato — vede prodursi orticaria (pomfi più o meno estesi, lardacei, eritema, prurito). Durante l'acme della malattia e successivamente non particolari disturbi dell'alvo e della minzione.

Obbiettivamente, in riassunto, si nota un individuo di costituzione scheletrica regolare, in buone condizioni generali, con cute del viso notevolmente arrossata; la psiche appare alquanto instabile e ansiosa; il sistema linfo-ghiandolare superficiale praticamente indenne. Polso alquanto ipoteso (70-105 Riva Rocci), uguale, ritmico, di frequenza media. A carico del capo nulla, se si toglie un piccolo ascesso peritonsillare a sinistra all'atto dell'ingresso, poi risoltosi rapidamente; non Graefe, non Stellwag, non Möbius. Al collo la ghiandola tiroide non appare ingrossata. A carico del torace, nulla all'apparato respiratorio, se si toglie qualche ronco grossolano; cuore nei limiti, primo tono leggermente strisciato alla punta, senza rinforzo del secondo sulla base e null'altro di notevole. Quanto all'addome, meritano d'esser considerati solo gli organi ipocondriaci, entrambi leggermente ingranditi; più il fegato, il cui margine inferiore appare alquanto aumentato di consistenza, indolente. Nulla agli arti; riflessi normali.

Non presenza di efflorescenze cutanee all'ispezione preliminare; strisciando con il dorso dell'unghia o con una punta smussa, leggermente, sulla cute, si forma da prima una stria rossa, limitata al tratto stimolato, che in capo a pochi minuti si solleva nel centro, dando luogo ad un ponfo lineare, che cresce in altezza ed in larghezza, acquistando a mano a mano colorito sempre più bianco, circondato da un alone eritematoso. Il p. dice di avvertire nell'acme della manifestazione descritta una sensazione di prurito; la manifestazione è transitoria (20'-30'), è più evidente in corrispondenza del tronco (dorso) e degli arti superiori (braccia). Tipica dermografia elevata (reazione triplice). Durante tutto il tempo della degenza in Clinica (una ventina di giorni) fu dato di osservare costantemente tal sintomatologia, non furono mai constatate efflorescenze spontanee.

Esami collaterali: Nulla a carico delle orine, se si toglie modica indacanuria; sangue: Hb. 80, gl. rossi 4.500.000; V. gl. 0,88, gl. bianchi 8000, di cui n. 80 %, e. 0,5, b. 0,5, monociti 2, linf. 17; cutireazione alla tbc. leggermente positiva; reazione di Wassermann, Meinicke, Kahn negative; riserva alc. 72,6 %; glicemia 0,81 ‰, azotemia 0,49-0,42 ‰, uricoemia mg. 2,90 %, calcemia mg. 10,40 %; H. v. den Bergh diretta negativa, bilirubinemia indosabile; colesterinemia mg. 152 %; indice refrattometrico 1,35106; albumina del siero calcolata 8,77 %; R. O. C. —8; metabolismo basale + 18 %. L'elettrocardiogramma ha dimostrato l'onda S notevolmente accentuata e slargata in seconda e terza derivazione; null'altro di notevole Il sondaggio gastrico non fu potuto praticare per l'intolleranza dell'ammalato.

Oltre a questi, abbiamo proceduto ad una serie di esami speciali, più strettamente connessi coll'entità clinica in studio, che qui riassumiamo. Lo stimolo termico (caldo-freddo), applicato sulla cute, non produce reazione. L'applicazione di liquido di Dakin su un punto circoscritto della cute non provoca reazione. Applicando un laccio in corrispondenza di un braccio e strisciando distalmente sulla cute del braccio stesso e dell'avambraccio con una punta smussa, si hanno quei fenomeni di più o meno totale inibizione del pomfo, a seconda dell'intensità e durata della stasi e dell'ischemia indotte, che altrove abbiamo a lungo descritto. Segno del laccio leggermente positivo. Le cutireazioni alla Walker non poterono essere praticate a causa del dermografismo in atto. Avendo iniettato intradermicamente in soggetti-test piccole quantità del siero dell'ammalato e avendo cimentato questi punti, a distanza di 24 ore, con varii alimenti (estratti, per cutireazione), compresa la carne di maiale, non avemmo risultati positivi. Per insofferenza dell'ammalato non abbiamo potuto procedere allo studio sistematico della crisi emoclasica in rapporto all'applicazione dello stimolo cutaneo e al conseguente sviluppo della reazione urticarica: in una determinazione di globuli bianchi, fatta all'inizio di una poussée orticarica provocata, abbiamo contato 4800 elementi di contro a 7000 prima della stimolazione; contemporaneamente non manifeste variazioni della pressione sanguigna.

Trasporto passivo alla Prausnitz e Küstner. Abbiamo prelevato sterilmente da una vena del braccio, a digiuno, sangue dal nostro p., all'infuori di ogni manifestazione orticarica; separatone il siero, di questo ci siamo serviti per le prove seguenti. Il siero venne conservato in ghiacciaia, senza aggiunta di antisettici.

Nel soggetto F. Orlando si inietta intradermicamente nel braccio destro (lato volare) cmc. 0,15 del siero precedente, nel braccio sinistro cmc. 0,15 di un siero normale (controllo), in punti simmetrici. Al momento dell'iniezione non è dato rilevare particolari differenze tra i due punti iniettati. Il giorno successivo (dopo 17 ore) con una punta smussa si striscia leggermente in corrispondenza dei due punti iniettati; in corrispondenza del controllo non si notano manifestazioni degne di nota (strie rosse che presto scompaiono); in corrispondenza del punto iniettato col siero del nostro p. dopo pochi secondi si manifestano delle strie rosse, e dopo alcuni minuti in corrispondenza di esse si sviluppano dei pomfi lineari, che divengono più e più pallidi, crescendo in altezza ed in larghezza, ed appaiono circondati da un vasto alone eritematoso. Questi ultimi ed i pomfi appaiono esattamente limitati al punto iniettato.

Le strie elevate si interrompono ad una certa distanza dal centro della zona iniettata (1-2 cm. circa), continuandosi con semplici strie rosse più o meno estese e più o meno manifeste a seconda dell'estensione e dell'intensità dello stimolo impiegato. La manifestazione ha il suo acme entro 10'-15'; scompare in 20'-30'; s'accompagna a lieve sensazione pruriginosa. Sullo stesso punto applicazioni successivamente fatte di caldo e di freddo (avendo cura di escludere qualsiasi concomitante stimolazione meccanica) non hanno dato reazione pomfoide. La reazione su descritta potè, nel punto iniettato la prima volta, essere ottenuta a più riprese per la durata di 18 giorni: la reazione dopo le prime stimolazioni andò perdendo rapidamente di intensità, pur conservandosi a lungo. Lo stesso esperimento, ripetuto nello stesso soggetto, diede sempre esito positivo; particolarmente dimostrative le prove praticate sul dorso. Controlli costantemente negativi. Il siero in istudio si dimostrò attivo anche a distanza di 9 giorni dal prelevamento. Può essere interessante notare che in un punto iniettato sul dorso, per stimolazioni ripetute, si vide prima ridursi l'ampiezza e l'intensità dell'alone eritematoso che la grandezza del pomfo.

Il siero di bolla (ottenuto dal nostro paziente mediante vescicante cantaridato), trasportato intradermicamente in questo stesso soggetto-test (secondo Königstein-Urbach)

diede luogo, per applicazione successiva dello stimolo meccanico, a reazioni ponfoidi simili alle precedenti, sebbene molto inferiori per intensità e durata (all'atto dell'iniezione di queste siero di bolla, formazione di un piccolo ponfo con alone eritematoso, più grande del ponfo formato dall'iniezione di siero di bolla di soggetto normale).

È da aggiungere che il siero di sangue di F. Orlando (e così pure il siero di bolla), iniettato intradermicamente in soggetti normali, nè immediatamente nè successivamente, per stimolazione meccanica del punto iniettato, diede luogo a manifestazione ponfoide.

Prove di trasporto passivo secondo Prausnitz e Küstner collo stesso siero vennero praticate in un altro individuo, M. Giuseppe, colle stesse modalità: si ottennero risultati perfettamente sovrapponibili ai precedenti, seppure meno intensi.

In un altro gruppo di persone, costituito da quattro donne e cinque uomini, soltanto in due (uomini) il trasporto passivo colle modalità dette (siero di sangue) riuscì, ma con scarsa evidenza; negli altri (usando sia siero di sangue, sia siero di bolla) i risultati furono completamente e costantemente negativi. Avendo iniettato intradermicamente, in alcuni di questi ultimi soggetti, sia contemporaneamente (miscela estemporanea) sia successivamente, siero del nostro urticarico e siero del primo soggetto utilizzato per il trasporto passivo (F. Orlando), non abbiamo visto reazioni nè immediate nè per applicazione successiva dello stimolo meccanico in corrispondenza dei punti iniettati. Inoltre avendo iniettato nel soggetto M. Giuseppe da un lato (braccio) siero del nostro p., dall'altro, in due punti diversi, lo stesso siero mescolato a parti eguali rispettivamente con siero di bolla e siero di sangue tratti da F. Orlando, alla stimolazione meccanica successiva abbiamo visto succedere una reazione nettamente più intensa in corrispondenza del primo punto che in corrispondenza degli altri due.

Per finire con questa esposizione, è opportuno aggiungere che: dei due soggetti dimostratisi atti a ricevere il trasporto passivo con risposte più intense, l'uno, F. Orlando, era affetto da una sindrome di Parinaud (paralisi verticale dello sguardo) da probabile gliosi mesencefalica (caso illustrato recentemente da Chini), l'altro era uno specifico polmonare (infiltrato parailare destro ad evoluzione benigna). D'altra parte tutti i soggetti usati per queste prove di trasporto erano in giovane età e in buone condizioni generali e locali (tegumenti).

Caso II. — L'altro caso fu visto da noi ambulatoriamente. C. Giuseppina, anni 21, da Roma, nubile. La madre va soggetta saltuariamente a manifestazioni orticariche, che non sa mettere in relazione con cause apprezzabili. La p. nell'infanzia ha avuta la varicella. Tonsilliti a ripetizione, senza complicazioni. A 15 anni circa per sospetto di difterite le fu praticata un'unica iniezione di siero antidifterico, senza disturbi di sorta. Quattro anni fa circa ebbero inizio le prime manifestazioni orticariche, in parte — a detta dell'ammalata — presentantisi spontaneamente, in parte sicuramente legate a stimoli meccanici; più in primavera. Non intreccio con altre malattie di tipo allergico. Tali manifestazioni da allora perdurano, con alternative di peggioramenti e miglioramenti; non sono in rapporto nè col caldo nè col freddo, non paiono in rapporto con particolari intolleranze alimentari, sono sicuramente in rapporto con stimoli meccanici (strisciamento, pizzicamento, confricazione, ecc.). Obbiettivamente si nota un soggetto di costituzione tendente alla brachitipia, in condizioni generali ottime, in cui, all'infuori della presenza di una tipica dermografia elevata per stimoli leggeri, accanto all'assenza di efflorescenze spontanee, non si rilevano altri dati patologici a carico dei vari organi ed apparati. Reazioni di Wassermann, Meinicke e Kahn negative. Nulla di notevole a carico delle orine e del sangue (non eosinofilia).

L'iniezione intradermica di cmc. 0,05 di istamina (1 ‰), fatta nell'avambraccio dell'ammalata e contemporaneamente nell'avambraccio di un individuo sano, diede luogo in ambedue, e presso a poco nello stesso tempo, a reazioni caratteristiche (reazione triplice), quasi perfettamente sovrapponibili, se si toglie che l'alone eritematoso nell'individuo controllo apparve, come di norma, costituito da piccole chiazze ravvicinate e più pallido — se pure più esteso — di quello formatosi attorno al ponfo nella nostra p.; in questa essendo l'alone stesso di colorito rosso acceso, unito, e accompagnandosi a sensazione di bruciore-prurito, più intensa che nel controllo.

Prelevato sangue, a digiuno, da questa p., all'infuori di ogni poussée orticarica, e iniettato il siero ottenuto intradermicamente in due soggetti-test, nè immediatamente nè a distanza di tempo, per applicazione nei punti iniettati di uno stimolo meccanico,

fu dato vedere reazioni di qualche momento. Prelevato sangue, pure a digiuno, dopo aver provocato per stimolazione meccanica estese manifestazioni orticariche, e iniettato intradermicamente il siero, nella quantità rispettivamente di cmc. 0,15 e 0,20, in due soggetti normali, si vide *immediatamente* seguire nei punti iniettati una tipica reazione triplice, con ponfo, in uno dei casi, ameboide con un lungo pseudopodio ramificato, reazione che raggiunse il suo acme in 10-15' per poi lentamente scomparire (un ora circa). Negli stessi punti la stimolazione meccanica, a distanza di 24 ore, non diede luogo a reazioni orticariche. (Negli stessi individui, controlli successivamente istituiti con siero di soggetto normale, nelle stesse condizioni, diedero risultati praticamente negativi).

Discussione. — Il primo caso esposto (il secondo ci servirà per integrare in qualche punto lo studio del primo) richiede qualche commento di indole clinica e qualche considerazione fisio-patologica. Dal punto di vista clinico ci si deve innanzi tutto chiedere qual'è la posizione nosografica del nostro caso. Si tratta di urticaria factitia? Abbiamo visto precedentemente come la valutazione di questa entità nosologica sia diversa a seconda dei vari AA.: alcuni ne fanno niente più che un'esagerazione di un fenomeno fisiologico e la distinguono dal gruppo delle vere urticarie; altri a questo gruppo l'ascrivono e sono propensi ad estendere ad essa gli stessi metodi di studio e gli stessi criteri patogenetici, che valgono per le altre forme di urticaria. È probabile che il meccanismo genetico che presiede *direttamente* alla formazione della reazione urticarica sia lo stesso sia nella dermografia elevata, che si ottiene nel normale per stimolo intenso, sia nell'urticaria factitia, che si manifesta nell'individuo anormale o ammalato per stimolo lieve. È probabile che esistano casi (e sono forse la maggioranza), in cui il passaggio dall'una all'altra può stabilirsi su basi puramente quantitative, rappresentando la seconda un modo di reagire abnorme, in quanto esagerato rispetto al modo di reagire normale, forse su una base costituzionale. Ma ci sono altresì sicuramente dei casi, in cui, anche ammettendo che il meccanismo ultimo della formazione del pomfo sia fondamentalmente lo stesso, una differenza essenziale è riconoscibile di fronte ai casi di urticaria factitia sopra definiti, per il fatto che in essi sia l'indagine clinica, sia i dati sperimentali (specialmente il trasporto passivo) documentano l'esistenza di un « terreno », di un substrato umorale, che dà una fisionomia propria al quadro morboso, al di là di una semplice *differenza quantitativa* nel modo di reagire allo stimolo meccanico rispetto al normale; e che fa supporre l'esistenza, a base della sindrome stessa, di fattori patogenetici che non hanno riscontro in alcun processo normale.

Il caso nostro può ascriversi a quest'ultimo gruppo: il rilievo anamnestico di episodi (gastro-intestinali e generali), che possono attribuirsi con una certa probabilità ad intolleranze alimentari, la precedenza di manifestazioni cutanee eritemato-pruriginose, forse del pari legate a ipersensibilità alimentari (pur essendone mancata la dimostrazione clinica), la precedenza di manifestazioni distoniche neuro-vegetative (nevrosi cardiaca), la concomitanza di segni, che depongono per un certo grado di meiopragia epatica, possono suffragare l'ipotesi di un terreno, che in senso generico può dirsi allergicamente predisposto. (Gli esami collaterali, all'infuori di una riserva alcalina alta, che può deporre per un certo grado di alcalosi, e di un metabolismo basale leggermente aumentato, appaiono nel complesso

indifferenti). L'affezione cutanea s'è nel nostro p. manifestata in seguito, pare, all'applicazione prolungata di sostanze chimiche (composti del cloro), in una zona localizzata della cute (al perineo), ed è continuata poi, estendendosi, anche quando queste applicazioni vennero sospese. Per un certo periodo di tempo, come risulta dalla deposizione dell'a., tale urticaria perdurò indipendentemente da qualsiasi causa riconoscibile, tanto meno da cause fisiche. Più tardi accanto alle manifestazioni spontanee insorsero manifestazioni provocate dallo stimolo fisico; da ultimo solo queste permasero. C'è da chiedersi se nel caso nostro si possa parlare in senso stretto di urticaria factitia, data la precedenza di periodi in cui, a base delle manifestazioni cutanee, un agente causale di natura fisica non è riconoscibile. Il fatto è che per un lasso di tempo, prima del ricovero in Clinica, e durante il periodo in cui rimase in nostra osservazione, l'a. non ha mostrato che i segni della più tipica urticaria da stimolo meccanico, e solo da stimolo meccanico; pertanto come urticaria factitia crediamo di poterla classificare. Come tale, in aggiunta ai dati anamnestici ed obbiettivi su esposti, che valgono a caratterizzarne nel senso che abbiamo già detto la fisionomia clinica, i dati risultanti dalle prove, parallelamente da noi istituite, valgono a individuarne, almeno in parte, il quadro patogenetico nel modo che ora cercheremo di precisare.

Risulta dalle prove descritte che il siero del nostro p. (Caso I) — come pure, ma in grado molto minore, il siero di bolla — iniettato intradermicamente nella cute di un individuo normale, dà luogo, per applicazione successiva nel punto iniettato di uno stimolo meccanico, ad una tipica reazione pomfoide. Il siero si dimostrò adatto a questo trasporto, anche se prelevato all'infuori di ogni manifestazione orticarica provocata; dimostrò di mantenere questo potere anche a distanza di giorni dal prelevamento, se conservato sterilmente in ghiacciaia. Nei punti iniettati con questo siero la reazione ponfoide potè essere provocata solo applicando lo stimolo meccanico (strisciamento), non per applicazione di altri stimoli (caldo-freddo). Ripetute stimolazioni, portate a intervalli più o meno lunghi sullo stesso punto, diedero luogo a risposte positive costanti per un periodo di più giorni (in un caso 18), risposte successivamente sempre più deboli, come per un fenomeno di progressivo esaurimento. Di undici individui, in cui tali prove di trasporto furono eseguite, soltanto quattro dimostrarono capacità di reagire nel modo sopra descritto, e di questi due con particolare intensità, gli altri scarsamente. Ricerche fatte allo scopo di investigare se nella singolare reattività del primo soggetto, di fronte al trasporto passivo effettuato col siero del nostro p., intervenisse, quale elemento potenziatore, un fattore umorale proprio dello stesso (prove di trasporto in altri soggetti con siero, con siero di bolla, da soli o mescolati col siero del nostro orticario) non approdarono a nessun risultato.

Anche Harris, Lewis e Vaughan richiamano l'attenzione sul reperto singolare costituito dal fatto che il siero di uno dei loro casi di urticaria da freddo, iniettato in un soggetto-test, dava netta risposta per successiva applicazione di freddo, mentre in altri dava scarsa reazione o non la dava affatto. Nel soggetto-test, che nelle nostre prove si dimostrò più spiccatamente reattivo, si trattava di un malato del sistema nervoso, nell'altro, pure inten-

samente reattivo, di un malato specifico tubercolare. Pur dovendo riconoscere nello speciale comportamento di questi due soggetti di fronte al trasporto passivo del siero del nostro p. l'intervento di una attitudine loro peculiare, non abbiamo elementi per identificarla.

Ad ogni modo l'aver ottenuto risultati positivi, seppure meno intensi, praticando la stessa prova in due altri soggetti — il che porta il totale dei casi positivi a 4 su 11 (da notare che fra i casi negativi sono compresi 3 in cui il trasporto fu fatto soltanto con siero di bolla secondo Königstein-Urbach) — ci sembra argomento sufficiente a convalidare la genuinità del trasporto passivo nel nostro caso ottenuto.

Il siero, prelevato dal nostro primo ammalato fuori di ogni poussée urticarica, iniettato intradermicamente in individui normali, non diede mai luogo a reazioni immediate. Tale reazione, se pur debole, produsse invece il siero di bolla.

Nel secondo caso descritto, in cui la diagnosi di urticaria factitia non ha bisogno di ulteriori commenti, il siero di sangue si dimostrò non atto ad essere trasportato passivamente e a dare reazioni per successiva applicazione dello stimolo meccanico nel punto iniettato, mentre il siero prelevato dopo stimolazione cutanea, iniettato intradermicamente in individui-test, dimostrò spiccata capacità pomfogena, immediata.

Il dato della positività del trasporto passivo alla Pr. e K. e della proprietà pomfogena del siero, prelevato dopo stimolazione, in casi di questo genere ha numerosi esempi ormai nella letteratura sull'argomento. Meno comune risulta essere il fatto della possibilità di eseguire il trasporto passivo con siero prelevato all'infuori di ogni manifestazione urticarica provocata, come nel primo nostro caso; e ancor meno comune il fatto che, iniettato il siero in un punto nella cute di un soggetto-test, per un lungo periodo di tempo si sia potuto ottenere risposta a ripetute applicazioni successive dello stimolo in quello stesso punto.

Harris e Coll., ad esempio, nei loro casi di urticaria da freddo ottennero, nelle prove di trasporto passivo, risposta all'applicazione del freddo soltanto entro lo spazio di poche ore e per una sol volta.

I nostri due casi poi ci dimostrano — e questo ha riscontro in molti altri esempi della letteratura — che, pur essendo essi dal punto di vista clinico perfettamente assimilabili, dal punto di vista umorale (e specialmente nei riguardi del trasporto passivo) nettamente diversificano.

Il dato più importante, ai fini di un'interpretazione patogenetica, è, quale risulta dallo studio del nostro primo caso, la dimostrazione che sono presenti nel sangue delle sostanze, che, trasportate passivamente nella cute di alcuni individui-test, fanno sì che il tratto di cute, così trattato, risponda a successive stimolazioni meccaniche con reazioni che riproducono in tutto la reazione nello stesso modo provocata nel soggetto ammalato.

Di fronte a questo dato, nel caso nostro come in altri incontrovertibile, ci si devono prospettare i seguenti problemi: di che natura sono le sostanze così trasportate? in che modo si formano? come si esplica la loro azione nel determinismo del trasporto passivo?

Innanzi tutto va fatta una netta distinzione fra le sostanze dimostrate nel sangue del primo caso, trasportabili mediante il metodo di Prausnitz e

Küstner o metodi affini, la cui azione nel ricevitore si esplica soltanto per applicazione successiva dello stimolo corrispondente, da quelle del secondo caso, che si rinvengono solo nel sangue prelevato dopo che una stimolazione sufficientemente estesa ha provocato una corrispondente crisi urticarica, la cui azione sulla cute di un individuo-test si esplica immediatamente, dando luogo alla formazione di un pomfo. I nostri due casi sono a questo riguardo dimostrativi, essendosi nell'uno potuto dimostrare soltanto le prime, nell'altro solo le seconde. Queste ultime presentano, come già hanno fatto notare Lehner e Raika, un carattere di aspecificità, che vale a distinguerle dalle prime (le quali danno reazione per applicazione successiva dello stimolo e solo di quel dato stimolo). Anche se non identificabili chimicamente con l'istamina, come ormai da più parti pare dimostrato, hanno queste sostanze azione, se non in tutto, almeno in parte istamino-simile; possono considerarsi, sulla base della concezione del Lewis, come il fattore comune (meccanismo intermedio) della reazione triplice, da qualunque stimolo provocata. Dalla concezione del Lewis sul meccanismo della reazione triplice, se pure in parte ipotetica, non ci sembra sia per ora nè necessario nè opportuno prescindere nell'interpretazione di questo ordine di fenomeni. La dimostrazione di sostanze pomfogene nel sangue di individui in preda ad una poussée urticaria provocata, ci sembra valga a convalidarla.

Ammesso l'intervento di sostanze istamino-simili (pomfogene) quale meccanismo intermedio nello sviluppo delle manifestazioni cutanee, proprie dell'urticaria in genere e di quella da agenti fisici in specie, rimane il problema fondamentale di individuare la causa ed investigare il modo col quale detta causa, mettendo in azione questo meccanismo intermedio, sbocca alla reazione pomfogena. Lewis elenca una serie di stimoli meccanici, chimici, termici, ecc., che, « danneggiando » le cellule della cute, danno luogo alla liberazione di sostanze istamino-simili; per lo « stimolo » allergico anche noi in una nota precedente abbiamo in via ipotetica ammesso che dalla reazione antigene-anticorpo un quid si formi, il quale, agendo sulle cellule fisse della cute, dia luogo a liberazione di sostanze istamino-simili. Nel caso dell'urticaria factitia lo stimolo meccanico può ammettersi agisca sulle cellule della cute, provocando da esse la liberazione di abnormi quantità di sostanze istamino-simili, donde la risposta « *esagerata* » rispetto al normale, propria di quel gruppo di casi, che prima abbiamo definito (senza substrato umorale). Per questi casi, come per altri di urticaria da agenti fisici, in cui i « segni di allergia » fanno difetto, Urbach e Fasal parlano di vasoneuropatia, attribuendo l'abnorme risposta cutanea, di fronte agli stimoli relativi, ad abnormi reazioni dell'apparato nerveo-vascolare periferico, in relazione con una supposta « labilità » dello stesso, comunque indotta. A tale ipotetica interpretazione gli AA. citati arrivano per esclusione (mancanza di dati che depongano per un processo di natura allergica), e la pongono accanto, come abbiamo visto, ad altre possibilità interpretative, fra cui la formazione di sostanze istamino-simili; non è dato però rilevare nelle ricerche dei detti AA., a sostegno di tale ipotesi, elementi positivi tratti dall'esperimento. Dal canto nostro non possiamo certo avanzare, sulla base della esigua nostra casistica, elementi nè a favore nè contro tale ipotesi.

Per rimanere aderenti al caso nostro (primo), conviene sottolineare che in esso abbiamo dimostrato intervenire un dato nuovo, che vale a dare una particolare fisionomia al problema genetico, ed è il dato umorale. La dimostrazione fornita della possibilità di un trasporto passivo alla Pr. e K., valendoci del siero del nostro a., pone avanti il problema della natura allergica di questo meccanismo genetico o comunque ci induce a chiederci come intervenga questo fattore umorale nello sviluppo della manifestazione morbosa.

Dato il tipo della reazione (trasp. pass. alla Pr. e K.) si è parlato di « anticorpi »: la presenza di tali sostanze nel siero prelevato, come nel caso nostro, fuori di ogni poussée urticarica, la possibilità della conservazione in vitro con certe norme di asepsi, la possibilità di suscitare nello stesso punto « preparato » reazioni successive, gradatamente più deboli quasi per un fenomeno di « esaurimento », sono a favore della ammissione precedente. Alcuni AA. da questa constatazione, accanto alla dimostrazione di una crisi emoclasica, alla possibilità di una dissensibilizzazione ritenuta specifica, hanno concluso senz'altro per la natura allergica in senso stretto (reazione antigene-anticorpo) dei fenomeni studiati. Prima di giungere a tale affermazione, ci pare però necessario riproporci, e possibilmente risolvere, due dei quesiti che avevamo precedentemente posto: come si formano questi presunti anticorpi? come agiscono questi anticorpi nel determinismo del trasporto passivo e parallelamente nel determinismo iniziale della manifestazione morbosa?

Nella concezione allergica sensu strictiori l'anticorpo presuppone l'antigene corrispondente. L'anticorpo si forma in funzione dell'antigene e successivamente, in unione con l'antigene, dà luogo, direttamente o indirettamente, alla reazione allergica. Nel caso nostro, come in altri simili, la difficoltà sta nell'individuare l'antigene; di qui la difficoltà di risolvere i due quesiti suesposti. Si entra nel campo delle ipotesi; e in questo campo le opinioni degli AA. si sono sbizzarrite.

Attenendoci sempre al caso nostro, abbiamo da un lato degli « anticorpi », che possono trasportarsi passivamente in un punto determinato della cute di un soggetto-test, dall'altro lo stimolo meccanico che, applicato in corrispondenza di questo punto, provoca lo sviluppo di una reazione triplice. Possiamo supporre: lo stimolo meccanico, nello sviluppo di questa reazione, è necessario affinchè le cellule della cute, « preparate » dagli anticorpi del datore, liberino sostanze istamino-simili in copia; in altre parole gli anticorpi agiscono nel modo detto sulle cellule della cute del ricevitore, soltanto quando interviene lo stimolo meccanico; anticorpi più stimolo meccanico eguale a reazione pomfogena. È lo stimolo meccanico l'allergene? Ripugna a questa ammissione il concetto classico di reazione antigene-anticorpo, per cui si ammette l'intervento di un processo chimico o fisico-chimico fra due sostanze, che si presumono di natura chimica. D'altra parte non è concepibile come di per sè lo stimolo meccanico, reiterato sulla cute, possa — a guisa di antigene — dar luogo alla formazione di corrispondenti anticorpi.

Si è ammesso da alcuni AA. che lo stimolo fisico provochi nei tessuti o negli umori dell'organismo, sul quale si esercita, la formazione di un anti-

gene, di un vero auto-antigene, il quale a sua volta darebbe luogo alla produzione di anticorpi: così in via ipotetica suppongono, fra gli altri, Weissenbach e Brisset.

A parte che non crediamo, come taluno ha mostrato di credere, che tale auto-antigene possa identificarsi colle sostanze pomfogene, istamino-simili, aspecifiche, di cui abbiamo prima detto, l'ipotesi precedente non è forse da rigettarsi a priori, in quanto ha in sè qualche elemento, che può prestarsi a una utile discussione; su ciò ritorneremo più avanti.

In questo campo, come e più che in altri, l'argomentare basandosi su criteri di analogia può essere pericoloso. Ci sembra opportuno però, a fissare qualche punto nella difficile materia che stiamo trattando, riferire brevemente le ricerche interessanti di Harris, Lewis e Vaughan sull'associazione di urticaria da freddo ed emoglobinuria da freddo e i concetti patogenetici, che detti AA. ne hanno tratto. Vengono da essi riferiti casi di orticaria più emoglobinuria da freddo, casi di orticaria da freddo sola, casi di emoglobinuria da freddo sola; in un caso del primo gruppo viene dimostrata col metodo di Donath e Landsteiner in vitro la presenza di una emolisina, che per, o, meglio, durante il raffreddamento si fissa sui globuli rossi e per successivo riscaldamento (intervento del complemento) li emolizza; d'altra parte viene data la dimostrazione, mediante il trasporto passivo alla Pr. e K., della presenza di una « dermolisina », che per raffreddamento (o, meglio, a bassa temperatura) gli AA. suppongono si fissi sulle cellule della cute e per successivo riscaldamento a temperatura normale (intervento del complemento?) renda queste cellule permeabili, provocando la fuoriuscita di sostanze istamino-simili. Emolisina e dermolisina sarebbero strettamente affini, ma non identiche. Nel caso di associazione emoglobinuria-urticaria da freddo, studiata dagli AA., era dimostrabile una lues in atto; in altri casi di sola orticaria da freddo la lues era assente, in alcuni il trasporto passivo positivo, in altri negativo. Per analogia gli AA. estendono l'interpretazione, avanzata per il primo caso (presenza di una dermolisina), a tutti i casi di orticaria da freddo.

La presenza — *conditio sine qua non* — della lues nel caso di emoglobinuria più articaria da freddo sembra a noi che valga nettamente a differenziare, per altro, il caso in questione dagli altri di orticaria da freddo, con o senza trasporto passivo, esenti da lues. L'interpretazione del meccanismo dell'orticaria da freddo si basa, nella concezione degli AA. inglesi, sulla supposta analogia di questo con il concomitante processo di emoglobinuria da freddo, ed essi portano numerosi dati sperimentali per appoggiare la stretta affinità fra emolisina e supposta dermolisina. È da sottolineare che l'emoglobinuria parossistica a frigore, da Murri e da Micheli in poi, è ritenuta strettamente legata ezio-patogeneticamente alla lues: non è valutabile quanto il fattore luetico entri specificamente nel processo di formazione della dimostrata emolisina, e rispettivamente, per i casi di emoglobinuria e orticaria associati, quanto il fattore luetico entri specificamente nel processo di formazione della supposta dermolisina. L'estensione del concetto di Harris, Lewis e Vaughan dal loro caso di emoglobinuria e orticaria da freddo ai casi di pura orticaria da freddo, in cui lues non è dimostrabile, può da questo punto di vista apparire non perfettamente giustificato.

A maggior ragione può sembrare arbitrario l'avanzare, per l'interpretazione del caso nostro di urticaria factitia, un'ipotesi che a quella precedente si ispiri.

Sulla base della concezione degli AA. inglesi, l'anticorpo trasportabile mediante il metodo di Pr. e K. sarebbe identificabile con una dermolisina, la quale — nel caso nostro — per azione dello stimolo meccanico, successivamente applicato sulla cute del ricevente, si fisserebbe alle cellule della cute stessa e, aumentandone la permeabilità, ne provocherebbe la fuoriuscita di sostanze istamino-simili in abbondanza. Per questa « fissazione » l'agente meccanico, a questa stregua, prenderebbe il posto dell'agente termico (freddo); è d'uopo però aggiungere che, mentre quest'ultimo processo ha altri esempi nel campo sierologico (classico quello della emolisina da freddo), il primo non ha riscontro in altri modelli in questo stesso campo.

Malgrado queste serie obbiezioni, in via di pura ipotesi di lavoro, l'ammettere, nell'interpretazione del nostro caso, l'intervento di una dermolisina, nel senso degli AA. inglesi, alla cui azione sarebbe necessario lo stimolo meccanico come il freddo all'azione della stessa nell'orticaria da freddo, non ci sembra fuori di ogni verosimiglianza.

Comunque è questa un'interpretazione parziale del complesso fenomeno studiato. Resta sempre aperto il quesito come si formi questa dermolisina, quale sia l'antigene in causa. Gli AA. inglesi non affrontano questo problema. Per analogia, nel caso loro, si potrebbe pensare ad un meccanismo simile a quello che presiede alla formazione dell'emolisina nell'emoglobinuria da freddo. Anche su questo argomento però le opinioni non sono molto chiare. Sulla base dei concetti della Scuola di Widal (auto-colloidoclasia) il meccanismo della crisi di emoglobinuria parossistica a frigore è entrato già da tempo nel novero delle reazioni anafilattiche o anafilattoidi; Kämmerer, parlandone brevemente nel suo trattato sulle malattie allergiche, sulla guida delle idee di Erick Meyer e Emmerich, prospetta l'ipotesi che sostanze proteiche proprie dell'organismo, forse risultanti dalla distruzione di globuli rossi, divenute eterogenee rispetto al sangue dell'emoglobinurico, possano agire da anafilattogeni e provocare la formazione di anticorpi corrispondenti.

Nel nostro caso esiste un dato clinico peculiare, che può fornirci un appiglio per prospettare un'ipotesi, che alla precedente si riallacci. L'orticaria nel nostro a. pare sia iniziata, come abbiamo sottolineato nell'esposizione del caso, in seguito ad applicazione prolungata sulla cute di un liquido irritante (liquido di Dakin): potrebbe pensarsi che per l'abnorme stimolo chimico le cellule della cute venissero danneggiate in tal guisa, da dar luogo a sostanze proteiche o a prodotti di degradazione superiori della molecola albuminoidea, eterogenei rispetto agli umori, e per questo atti ad agire come allergeni; di qui la formazione di corrispondenti anticorpi, dermolisine, a punto d'attacco sulle cellule fisse del tessuto cutaneo (permeabilizzazione con liberazione di sostanze istamino-simili). Come però in realtà si esplichi la supposta reazione allergene-anticorpo a livello di questo punto di attacco; perchè e come ad un certo punto sia intervenuto, quale elemento indispensabile, nell'azione di questi anticorpi sulle cellule della cute lo stimolo meccanico (e soltanto questo), non ci è dato, neppure in via ipotetica, di spiegare.

Ma, a parte le ipotesi, che per ora non hanno per sè che scarsissimi elementi di fondatezza, restano i fatti.

Per concludere: in uno dei nostri casi di urticaria factitia abbiamo potuto sicuramente dimostrare la possibilità di realizzare un tipico trasporto passivo alla Pr. e K.; nell'altro, clinicamente affine, questa possibilità venne a mancare, mentre era possibile dimostrare la presenza in circolo di sostanze ponfogene dopo stimolazione meccanica.

Il primo dato, accanto ai rilievi clinici, vale a individuare nosograficamente l'entità morbosa da noi studiata e sopratutto vale a identificare in essa un substrato umorale (presenza in circolo di sostanze a tipo di anticorpidermolisine?), che allarga i limiti dello studio patogenetico di questo, come di altri casi di orticaria da agenti fisici, prospettandone in via ipotetica la natura allergica, alla cui ammissione però ostano per ora numerose incognite ed obbiezioni, che richiedono ulteriori ricerche.

Ringrazio il Prof. Melli che mi ha consigliato in queste ricerche.

RIASSUNTO.

È descritto dettagliatamente un caso di urticaria factitia, in cui fu possibile realizzare un tipico trasporto passivo alla Pr. e K.; parallelamente è descritto sommariamente un altro caso, simile al precedente, in cui tal trasporto non riuscì, mentre furono dimostrate nel sangue, prelevato dopo applicazione dello stimolo meccanico su una vasta superficie cutanea, sostanze ad azione ponfogena immediata, trasportabili in soggetti-test. In base ai reperti ottenuti, che valgono nel primo caso studiato ad individuare un particolare substrato umorale (presenza in circolo di sostanze a tipo di anticorpi), e in base ai dati della letteratura sull'argomento sono prospettate e vagliate diverse possibilità interpretative del meccanismo genetico dell'affezione studiata, con particolare riguardo all'ipotesi della sua natura allergica.

BIBLIOGRAFIA.

Alexander. J. of Allergy, 2, 164, 1931.
Bernstein. Dermat. Zeitschr., 64, 242, 1932.
Biberstein. Zbl. f. Dermat., 27, 249, 1928.
Brown e Horton. J. of Allergy, 1, 193, 1930 (discussione pagg. 193-197).
Comel. *Fisiologia norm. e pat. della cute umana*, 2 vol., F.lli Treves, ed., Milano, 1933.
Covisa e Gay Prieto. Dermat. Wschr., II, 1188, 1930.
Del Vivo. Il Dermosifilografo, 1927 (cit. da Lunedei).
Duke. J. A. M. A., 83, 3, 1924.
Id. Ibid., 84, 736, 1925.
Id. Arch. of int. Med., 45, 206, 1930.
Id. J. of Allergy, 3, 257, 1932.
Id. Ibid., 3, 408, 1932.
Ebbecke. Arch. f. d. ges. Physiol., 169, 1, 1917.
Frugoni e Melli. *Malattie allergiche*, nel *Tratt. di Med. int.* diretto da Ceconi. ed. Min. Med., Torino, 1932.
Gay Prieto. Zbl. f. Dermat., 43, 281, 1933.
Harris, Lewis e Vaughan. Heart, 14, 305, 1927-29.
Holzapfel. Zeitschr. f. d. ges. exp. Med., 72, 269, 1930.
Horton e Brown. Am. J. med. Sc., 178, 191, 1929.
Jadassohn W. e Schaaf. Dermat. Wschr., 86, 565, 1928.

JOLTRAIN. *Les urticaires*. G. Doin, éd., Parigi, 1930.
KÄMMERER. *Allergische Diathese u. allergische Erkrankungen*, 2ª ed., Bergmann, Monaco, 1934.
KLEIN. Derm. Wschr., 95, 1741, 1932.
LEHNER e RAJKA. Arch. f. Dermat., 158, 402, 1929.
LEHNER. Klin. Wschr., 8, 306, 1929.
LEHNER, RAJKA e TÖRÖK. Zbl. f. Haut- u. Geschlechts-Krankh., 32, 447, 1930.
LEHNER. Ibid., 41, 199, 1932.
LEHNER, RAJKA e FÉNYES. Arch. f. Dermat., 165, 174, 1932.
LEHNER. Zbl. f. Haut- u. Geschlechts-Krankh., 47, 454, 1934.
ID. Ibid., 47, 657, 1934.
LEWIS. Parte I. Heart, 11, 119, 1924.
LEWIS e GRANT. Parte II. Ibid., 11, 209, 1924.
LIEBNER. Zbl. f. Haut. u. Geschlechts-Krankh., 47, 453, 1934.
LUNEDEI. Nota I. Riv. clin. med., 28, 897, 1927.
ID. Nota II. Ibid., 28, 969, 1927.
MEINERI. Min. Med., 7, 853, 1927.
MIBELLI. Giorn. it. mal. ven. e pelle, 64, 673, 1923.
MOLINARI TOSATTI. Riv. clin. med., 1935.
PERUTZ, BRÜGEL e GRÜNFELD. Klin. Wschr., 8, 1999, 1929.
PODESTÀ. Rif. Med., 42, 1086, 1926.
RIEHL jr. e RISAK. Zeitschr. f. klin. Med., 124, 29, 1933.
SCOPESI. Com. Acc. med.-fis. fiorentina, rif. in Policl., Sez. prat., 42, 1061, 1935.
THOMAS. Rev. neurol., giugno 1926 (cit. da LUNEDEI).
TÖRÖK, LEHNER e URBAN. Krankheitsforsch., 5, 293, 1927.
URBACH e STEINER. Arch. f. Dermat., 153, 773, 1927.
URBACH e FASAL. Klin. Wschr., 8, 2368, 1929.
URBACH. Zbl. f. Dermat., 37, 36, 1931.
URBACH e FASAL. Wien. klin. Wschr., 46, 1069 e 1100, 1933.
VALLERY-RADOT, KRIEF e JACQUEMAIRE. Presse méd., 32, 517, 1924.
VALLERY-RADOT e ROQUÈS. Paris méd., 2, 365, 1929.
WARD. N. Y. M. J., 81, 742, 1905.
WEISSENBACH e BRISSET. Ann. de Méd., 32, 333, 1932.

II.

CLINICA MEDICA GENERALE DELLA R. UNIVERSITÀ DI GENOVA
Direttore: Prof. N. PENDE.

Sulle alterazioni di crescenza di origine endocrina.

Nota prima.

Sopra un caso di nanismo ipoparatiroideo ed un caso di nanismo con iperovarismo.

Dott. FRANCO INTRONA, assistente.

Oggetto di questo studio è l'osservazione di due casi clinici di nanismo grave nella donna con patogenesi endocrina ancora poco nota e cioè in un caso per insufficienza paratiroidea ed in un altro per iperfunzione ovarica.

I recenti studi condotti sull'insufficienza e sull'iperattività delle paratiroidi, hanno allargato il campo della patologia e della clinica da esse dipendente, mentre non sono mancati di concetti chiarificatori che sorretti da dati sperimentali e clinici hanno contribuito a sfrondare tale patologia da

quelle forme morbose che per deficienza di indagini o per comodità diagnostica venivano erroneamente ascritte a tale patogenesi.

Tralascio di parlare dei quadri clinici determinati da iperattività delle paratiroidi, il che mi porterebbe lontano dalla mia strada, dovendomi invece soffermare a quelle forme dovute ad insufficiente attività paratiroidea.

Secondo il concetto della maggior parte degli AA. e recentemente anche del Sisto non è vasto il campo delle malattie determinate dall'ipoparatiroidismo: secondo quest'A. esso è limitato alla sola tetania infantile. Ma in verità esso comprende forme cliniche più complesse: ed una prova crediamo darla illustrando una forma clinica di ipoparatiroidismo individualizzata dal Pende da parecchi anni col termine di nanismo ipoparatiroideo.

Quello descritto dal Pende è un caso di nanismo « con sviluppo sessuale normale, con ipoevolutismo delle proporzioni scheletriche, con alterazioni (rachitis tarda?) delle ossa lunghe, e con importanti alterazioni nello sviluppo dentario: sviluppo psichico normale. Accessi tetanici tipici e diatesi spasmofilica, con prevalenza di fenomeni vagotonici, con verosimile iperplasia del timo ».

Il caso occorso alla nostra osservazione è il seguente:

Esther Z., anni 21, casalinga, nubile.

Note ereditarie e famigliari. — La madre dell'inferma è vivente e sana e non ebbe mai aborti nè malattie degne di nota. Anche il padre è vivente e sano. Due fratelli vivono in buona salute.

Antecedenti personali dell'inferma. — La P. è nata a termine da parto eutocico, alla terza ed ultima gravidanza materna. Ebbe allattamento materno. Dentizione, deambulazione e favella si compirono come di norma. Durante l'allattamento soffrì di disturbi gastroenterici che durarono circa due mesi. A undici anni cominciò a deperire, ad avere inappetenza, diarree sempre più frequenti, cui si accompagnavano vomiti violenti e assoluta intollerenza per qualsiasi genere di cibo. Malgrado le cure avute in Ospedale per questi disturbi, l'ammalata continuò saltuariamente a peggiorare: ad uno o due mesi di tregua relativa, seguivano periodi in cui la suddetta sintomatologia si riaccendeva acutamente. Mai febbre. Poichè questi attacchi aumentavano di frequenza e di gravità venne deciso dai sanitari un intervento laparatomico su cui l'ammalata non sa fornire chiarimenti: nessun miglioramento, anzi verso quindici anni, la sintomatologia venne aggravata da uno stato di estrema debolezza. Dai sedici ai diciotto anni la P. migliorò alquanto: a diciotto anni la P. cominciò a notare delle deformazioni scheletriche a carico degli arti inferiori, e specialmente dell'articolazione del ginocchio ed in seguito dell'anca; indi deformazioni della gabbia toracica, del piede, della mandibola, ecc. Sono state praticate cure radiologiche a parecchie riprese, ma inutilmente. A venti anni la P. ha avuto una violenta enterorragia complicata da metrorragia.

Il 5 maggio u. s. l'ammalata è colta da uno svenimento senza perdita di coscienza: viene messa a letto e cominciano i disturbi degli attacchi precedenti: forti conati di vomito, con emissione di traccie di sangue, inappetenza per ogni cibo e lievi rialzi febbrili che non superarono mai i 37,4. Aggravandosi tali disturbi la P. ricorre alla nostra Clinica.

Esame obbiettivo. — Facies a tendenza gerodermica, con caratteri di ipertiroidismo.

SCHEDA ANTROPOMETRICA.

Peso	30,0	Ginocchio	40,0
Vertice	142,0	Forame uditivo	130,9
Giugulo	118,5	Acromion	117,2
Punto epigastrico superiore	105,5	Gomito	92,0
» » inferiore	94,7	Spina iliaca	—
Pube	75,0	Polso	70,5

Estremità del dito medio	53,4	Perim. torac. inspir. mass.	76,0
Malleolo interno	8,9	» » espir. mass.	69,5
» esterno	7,6	» » medio	72,5
Diametro trasv. del collo	8,5	Circonferenza mass. avambr.	14,5
» bisacromiale	27,5	» min. polso	13,0
» biascellare	20,5	Diametro trasverso mass. cranio	14,6
» toracico	21,6	» ant.-post. mass. cranio	17,4
» ipocondriaco	23,8	Perimetro cranio	52,0
» ai fianchi	22,5	Diametro bitemporale	12,4
» del bacino	25,3	» bizigomatico	11,0
» bitrocanterico	—	» bimandibolare	10,3
» mano	6,7	Altezza fronte	5,5
» piede	5,8	» segm. nasale	4,4
» ant.-post. torac.	14,5	» » boccale	5,6
» » ipocondr.	20,0	Diametro auricolo bregm.	10,5
Lunghezza mano	—	» » sottonas.	10,0
» piede	25,4	» » mentoniero	11,2

Misure toraciche	Misure trovate	Valori medi in gradi (Viola)	Deficienze o eccedenze in gradi (Viola)
Altezza sternale	13,8	13,4	+ 3
Diam. trasv. toracico	21,6	26,0	— 17
» ant.-post. toracico	14,4	19,0	— 23
Misure addome superiore:			
Xifo-epigastrica	10,8	12,3	— 12
Diam. trasv. ipocondr.	23,8	23,7	0
» ant.-post. ipocondr.	20,0	18,4	+ 9
Misure addome inferiore:			
Epigastr.-pubica	19,7	22,6	— 13
Diametro trasv. bacino	25,3	29,8	— 15
Lunghezza addom. totale	30,5	34,9	— 14
» giugulo-pubica	44,3	48,3	— 7
Arti:			
Lunghezza braccio	25,2		
» avambraccio	21,5		
Arto sup. al polso	46,7	51,3	— 9
Lunghezza coscia	35,0		
» gamba	31,1		
Arto inf. al malleolo	66,1	72,2	— 8
Valore del tronco	19,39	24,3	— 7
» degli arti	112,8	123,5	— 9
» toracico	4,29	6,6	— 9
» addom. totale	15,10	17,7	— 5
» » super.	5,14	5,3	— 1
» » infer.	9,96	12,4	— 7
Indice cranico	83,9		

Pelle di pigmentazione bianca, vascolarizzazione pallida, a tono di colore chiaro; non si nota acrocianosi delle estremità.

Iride con distribuzione concentrica del colore nella parte centrale, di colore giallo, a tono scuro, composta di diverse quantità di colori.

Capelli castani, scuri, lisci, fini.

Naso di forma lievemente ondulato.

Clinicamente la cute si presenta distrofica su tutte le zone, con tendenza alla desquamazione, secca, poco elastica; zone di discromia nelle regioni preorbitali e periboccali. Pannicolo adiposo molto scarso e flaccido. Masse muscolari flaccide, atrofiche, ipotoniche.

Sistema scheletrico: È quello che richiama la nostra attenzione per la deficienza di sviluppo e le alterazioni trofiche. Esse sono evidenti specialmente nell'ambito toracico

e agli arti inferiori. La colonna vertebrale presenta lieve scoliosi destra in corrispondenza della 6ª-7ª-8ª-9ª-10ª e 11ª vertebra dorsale con curve compensatorie delle prime vertebre dorsali e delle lombari. Anche per quanto riguarda il cingolo scapolare si osserva che la posizione delle scapole non è uguale, essendo la destra a un livello più basso della sinistra ed entrambe poco aderenti al piano costale. Le clavicole si presentano asimmetriche per forma e direzione essendo la destra a livello più basso della sinistra. Spazi intercostali piccoli: per quanto riguarda la direzione questi risentono delle alterazioni topografiche della colonna vertebrale e dello sterno che si presenta lievemente sporgente specialmente in corrispondenza dl manubrio con consecutiva scomparsa dell'angolo del Louis. L'angolo epigastrico all'ispezione è piuttosto svasato. In complesso dunque possiamo dire che il torace non è riportabile ad alcun tipo e che complessivamente in esso sono presenti le note del torace cilindrico conico con apice in alto.

FIG. 1.

FIG. 2.

Per quanto riguarda gli arti inferiori possiamo dire che le ossa presentano anche all'ectoscopia fatti di deformazione e atrofia specialmente a carico dell'articolazione del ginocchio che presenta un valgismo spiccatissimo: il cingolo pelvico si presenta anch'esso deformato. La direzione delle branche del pube non è normale in quanto che esse hanno tendenza a formare angolo e alla sinfisi danno l'impressione di un bacino a cuore di carta da giuoco. Le creste iliache sono anch'esse sporgenti, il promontorio è sporgente in fuori. Minori alterazioni presenta lo scheletro del cranio: si nota in questo lieve asimmetria delle due emisezioni, con maggiore sviluppo della destra. A carico della faccia, lieve prognatismo inferiore e zigomi infossati. L'impianto dentario è anormale in quanto l'ar-

cata inferiore si presenta alquanto svasata nei riguardi della superiore e anche l'impianto dei denti è asimmetrico.

Alla palpazione tutto lo scheletro risulta formato di ossa piccole, munito quà e là di piccole esostosi specialmente evidenti all'impianto delle costole allo sterno e al punto d'impianto delle cartilagini costali. Si rileva quindi spiccato il cosiddetto rosario rachitico.

Esame radiografico. — La radiografia del cranio dimostra notevole assottigliamento dei tavolati ossei alquanto meno opachi del normale. Risultano specialmente assottigliate le lamine ossee che limitano le cavità ossee che sono alquanto ingrandite. La sella turcica è normale per grandezza: spicca però nettamente un appiattimento dei processi clinoidei anteriori tra cui la sella è ampiamente aperta in avanti e in alto. Il dorsum sellae è normale. I denti si mostrano più o meno normalmente calcificati.

Le radiografie delle ossa del ginocchio mostrano una spiccata decalcificazione dei capi ossei; si mostra notevolmente assottigliato lo spessore di osso compatto diafisario. Le cartilagini di coniugazione sono saldate in tutta la loro estensione. Le cavità articolari sono libere. Si nota notevole valgismo dovuto specialmente a maggiore accrescimento del condilo interno dei due femori, che si mostra più sviluppato dell'altro sebbene meno calcificato.

Gli stessi fatti di decalcificazione e di assottigliamento della lamina ossea diafisaria esistono in corrispondenza delle ossa delle mani e dei piedi. Mancano del tutto formazioni osteofitoidi, e così pure fatti di usura. Le articolazioni sembrano del tutto intatte.

L'esame degli apparati circolatorio, respiratorio, digerente, urinario, non offre nulla di patologico.

Esame del sangue: Globuli rossi 3.750.000; globuli bianchi 6800.

Formula leucocitaria: Polinucleati neutrofili 62; Polinucleati eosinofili 3; Polinucleati basofili 0; Linfociti 30; Monociti 5.

Reazione Wassermann: negativa.

Esame del metabolismo basale: + 24.

Semeiologia delle ghiandole endocrine: Ipofisi: sella turcica svasata, di dimensioni su per giù normali. Pineale: lieve calcificazione. Tiroide: metabolismo basale: + 24. Paratiroide: insufficiente: ipocalcemia: mmg. 4-5 %. Accessi di tetania. Ipereccitabilità muscolare alla corrente galvanica e faradica. Intensamente presenti i riflessi di Chwostek e di Trousseau.

Surrene: segni di insufficienza specie della sezione corticale (macchie ipercromiche, ipotensione, astenia).

Ovaio: flussi mestruali scarsi e irregolari.

Pancreas: deficienza per quanto riguarda la secrezione esterna, grandi quantità di grassi neutri nelle feci, diarree grasse frequenti.

Curva glicemica alimentare a tipo simpatico.

A digiuno glicemia gr. 0,082.

Dopo 1/2 ora dall'ingestione del glicosio gr. 1,46; dopo 1 ora gr. 1,20; dopo 2 ore gr. 1,14; dopo 3 ore gr. 1,14.

Esiste ipersensibilità all'adrenalina: le pulsazioni vanno da 95 a 110 e la pressione va da 95/40 a 110/50 dopo 10'. Curva glicemica adrenalinica: 1) gr. 0,083.

Dopo 1 ora gr. 0,069; dopo 1 ora e 1/2 gr. 0,078; dopo 2 ore gr. 0,072.

Il metabolismo basale elevato, il decorso a tipo alto delle curve glicemiche alimentari e post-adrenaliniche, la scarsa reazione all'insulina, la tachicardia notevole, fanno pensare che il sistema nervoso vegetativo sia orientato piuttosto verso la prevalenza simpatica.

Esame del sistema nervoso di relazione:

Vi sono i descritti attacchi di tetania, l'ipersensibilità alla corrente faradica e galvanica. Nulla però che possa far sospettare fatti di paresi o di paralisi, o di ipertonie durature, o di alterazioni della sensibilità o dei riflessi.

La P. è stata sottoposta allo studio del ricambio fosfo-calcico, dopo un carico di calcio iniettato nelle vene: prima e durante tutto il periodo dell'esperienza è stata tenuta a dieta rigorosamente costante.

Venne da principio stabilito il tasso della colesterina, del potassio e della riserva alcalina nel sangue: le cifre risultanti oscillano nei limiti normali.

Indi per tre giorni fu dosato il calcio e il fosforo nel sangue con unico prelevamento al mattino a digiuno; nelle urine e nelle feci tali sostanze vennero ricercate nella quantità totale delle 24 ore.

Dopo questi tre giorni venne per altri tre giorni iniettato endovena un grammo di gluconato di calcio eseguendo poi i prelevamenti di sangue dopo 1-4-16-24 ore dall'iniezione: abbiamo usato questo sale di calcio perchè offre il vantaggio di non contener anioni di calcio acidificati; difatti l'ione gliconico viene immediatamente trasformato appena giunto nell'organismo.

Per le urine e per le feci venne considerata anche qui la quantità totale delle 24 ore.

Infine negli ultimi tre giorni del periodo di osservazione alla somministrazione già detta di calcio venne associata l'iniezione di Paratormone originale Collip: anche questa volta vennero eseguiti dosaggi in serie pel calcio e fosforo dopo 2-4-16-24-48 ore; per le urine e feci venne ancora tenuta presente la quantità giornaliera.

TABELLA DELL'ESPERIENZA.

Tempo	CALCIO				FOSFORO			
	nel sangue mmg. %	EMESSO Totalmente	Urine	Feci	nel sangue mmg. %	EMESSO Totalmente	Urine	Feci
1° giorno	3,98				6,32			
2° »	4,28	0,94	0,16	0,78	5,93	1,17	0,55	0,62
3° »	3,80				5,82			
Carico con grammi 1 di gluconato di Ca endovenoso:								
Dopo 2h	4,48				5,24			
» 4h	3,70	1,37	0,46	0,91	5,93	1,05	0,48	0,57
» 16h	4,10				6,10			
» 24h	3,85				5,93			
Carico con grammi 1 di gluconato di Ca endovenoso e 10 U. di Parathormone:								
Dopo 2h	5,0				5,24			
» 4h	4,80	1,15	0,41	0,74	5,06	1,21	0,51	0,70
» 16h	5,60				4,30			

Emilia M., di anni 18, casalinga, nubile.

Note ereditarie e famigliari.

Padre e madre viventi e sani. La madre non ha mai avuto aborti. La P. ha avuto 4 sorelle, di cui una vivente ha un varismo accentuato della gamba destra che è però di lunghezza normale. Delle altre tre sorelle una è morta a 5 anni di morte violenta, l'altra a 3 anni di encefalite letargica, e l'altra a 2 anni circa presenta chiarissime note di rachitismo.

Antecedenti personali.

La P. terzogenita è nata bene. Allattamento materno: dentizione, deambulazione, favella in epoca normale. A due anni ha subito un atto operatorio per accentuato varismo degli arti inferiori: pare che tale intervento non abbia portato alcun miglioramento. A cinque anni soffrì dei comuni esantemi dell'infanzia. A detta della P. essa ha da allora goduto sempre buona salute. All'età di dieci anni ammalò di pleurite essudativa destra che regredì dopo qualche mese. Le residuarono poi fatti aderenziali che continuano ogni tanto con dolentie saltuarie. In tale epoca ha notato la comparsa dei fenomeni mestruali accompagnati sempre da allora da un corteo di turbe generali e locali. Astenia, cefalea, dolori a fascia della regione lombare, apatie, crisi gastralgiche, irregolarità dell'alvo, dolori gravativi e continui dell'apparato genitale che si esacerbavano ad ogni ri-

correnza mestruale, con presenza di vere crisi intermestrue di flussi eccedenti per quantità e durata, lasciando ogni volta l'ammalata in condizioni di prostrazione. In seguito

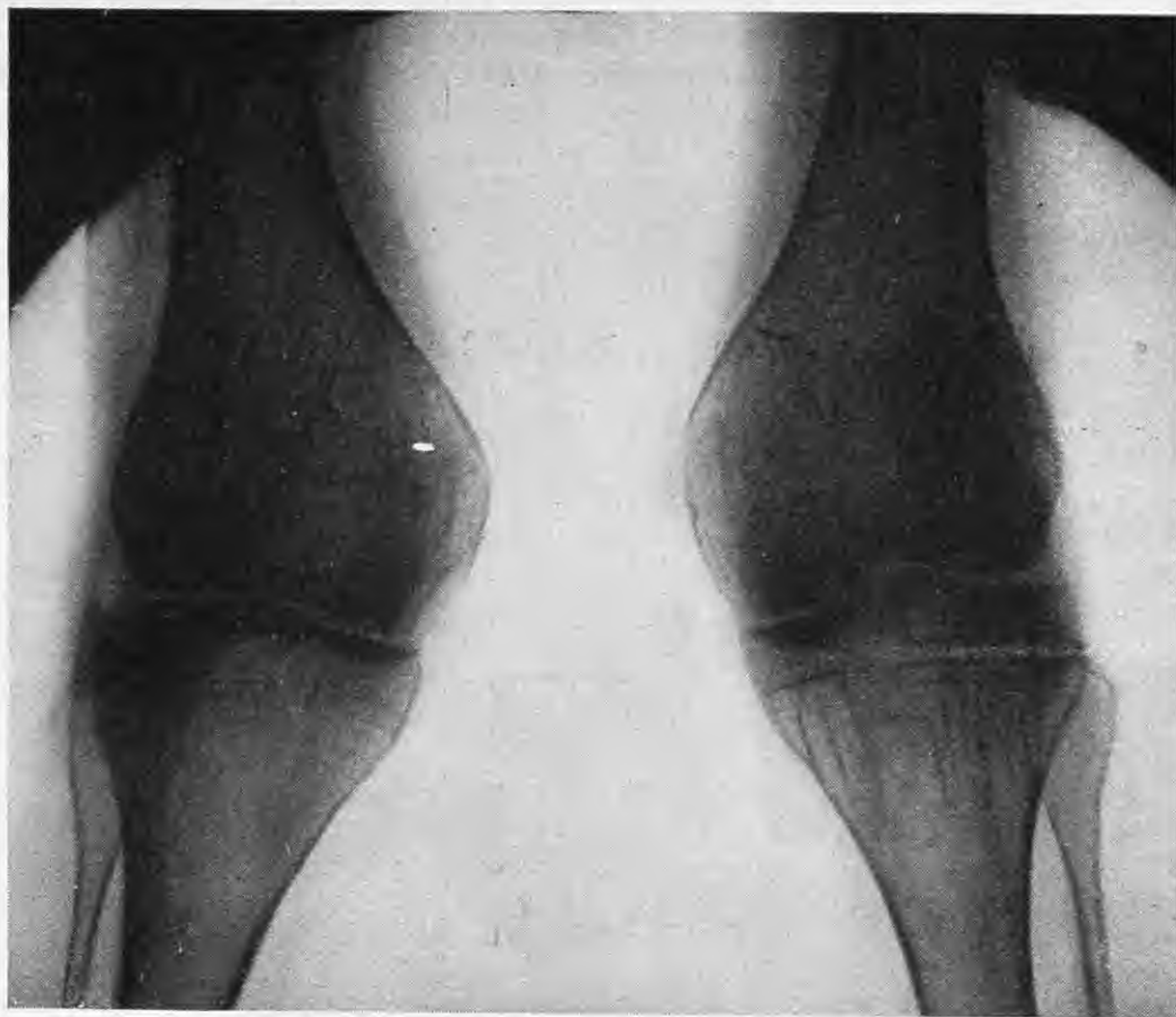



FIG. 3.

ha notato rapido sviluppo dei caratteri sessuali secondari: turgore e senso di tensione esacerbantesi nelle ricorrenze mestruali a carico delle mammelle, esuberante sviluppo

FIG. 4.

del sistema pilifero, deposito abnorme di adipe nelle regioni glutee. Nello stesso tempo ha notato un arresto notevolissimo nello sviluppo in altezza, insieme ad un senso di

stanchezza agli arti inferiori anche dopo breve cammino, e che col tempo venne aumentando.

Da allora la P. ha notato che ad un normale ritmo di accrescimento degli arti inferiori e del tronco non faceva riscontro l'accrescimento degli arti inferiori specie per quanto si riferiva alla gamba, con accentuazione dei depositi adiposi nelle regioni glutee e della sintomatologia generale.

Questi fatti si sono andati sempre più aggravando sino all'attuale età di 18 anni e e pertanto la P. chiede di essere ricoverata in Clinica.

Esame obbiettivo. — Esame della costituzione morfologica.

Soggetto di costituzione brevilinea megalosplancnica.

SCHEDA ANTROPOMETRICA.

Peso	52,0	Diametro trocanterico	42,5
Vertice	136,0	» trasverso mano	8,2
Giugulo	106,4	» » piede	9,8
Punto epigastrico superiore	90,0	» ant.-post. toracico	15,9
» » inferiore	81,1	» » ipocondriaco	16,5
Pube	51,9	Perim. torac. inspir. mass.	101,0
Ginocchio	21,2	» » espir. mass.	94,0
Forame uditivo	123,6	» » medio	97,5
Acromion	105,0	Circonferenza mass. avambr.	27,0
Gomito	73,5	» min. polso	17,0
Spina iliaca	60,0	Diam. trasv. mass. cranio	14,5
Polso	47,9	» ant.-post. mass. cranio	17,4
Estremità dito medio	31,6	Perim. cranio	51,0
Malleolo interno	7,2	Diam. bitemporale	12,6
» esterno	5,8	» bizigomatico	13,5
Diametro trasverso del collo	123,0	» bimandibolare	11,8
» bisacromiale	37,0	Altezza fronte	5,0
» biascellare	30,0	» segm. nasale	4,8
» toracico	28,7	» » boccale	7,1
» ipocondriaco	28,1	Diam. auricolo bregm.	—
» ai fianchi	27,8	» » sottonasale	10,0
» bacino	38,4	» » mentoniero	12,3

Misure toraciche	Misure trovate	Valori medi in gradi (Viola)	Deficienze o eccedenze in gradi (Viola)
Altezza sternale	16,4	13,4	+ 22
Diam. trasv. toracico	28,7	26,0	+ 10
» ant.-post. toracico	15,9	19,0	— 16
Misure addome superiore:			
Xifo-epigastrica	8,9	12,3	— 27
Diam. trasv. ipocondriaco	28,1	23,7	+ 19
» ant.-post. ipocondriaco	16,5	18,4	— 10
Misure addome inferiore:			
Epigastrica pubica	29,2	22,6	+ 29
Diam. trasv. bacino	38,4	29,8	+ 29
Lunghezza addom. totale	38,1	34,9	+ 9
» giugulo-pubica	54,5	48,3	+ 13
Arti:			
Lunghezza braccio	31,5		
» avambraccio	25,6		
Arto superiore al polso	57,1	51,3	+ 12
Lunghezza coscia	30,7		
» gamba	14,0		
» inferiore al malleolo	44,7	72,2	— — 30
Valore del tronco	30,10	24,3	+ 7
» degli arti	101,8	123,5	— 18
» toracico	7,48	6,6	+ 4
» addome totale	22,62	17,7	+ 8
» » superiore	4,12	5,3	— 8
» » inferiore	18,5	12,4	+ 14
Indice cranico	83,3		

Temperamento ipergenitale. Occhio vivace espressivo lucente. Pupille di uguale ampiezza bene reagenti alla luce e all'accomodazione.

Cute e mucose visibili pallide: la pelle non ha alterazioni del trofismo. Sviluppo del sistema pilifero esuberante.

Pannicolo adiposo lievemente aumentato, con abnorme deposito specie nelle regioni glutee e nelle coscie. Non si notano teleangectasie o tendenza alla stasi venosa.

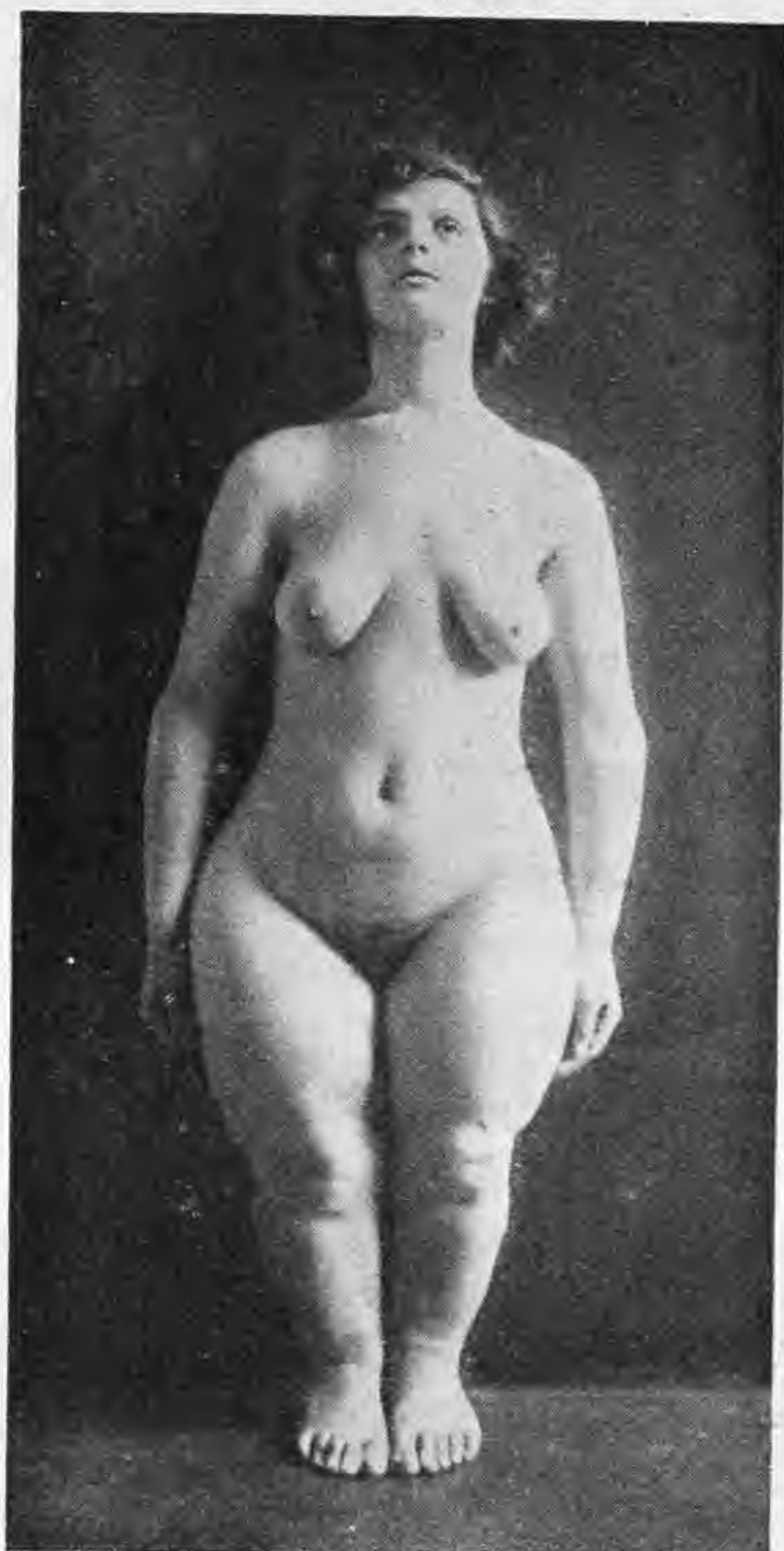



FIG. 5.

Sistema scheletrico: a carico degli arti inferiori colpisce la spiccata deficienza di sviluppo della coscia in rapporto alla gamba. Quasi eguaglianza tra il diametro bitrocanterico e il bisacromiale. Aumento della massa cranica in rapporto della facciale e brachicefalia. Questi dati dimostrano la presenza dei tre indici di femminilità somatica di Pende.

Esame radioscopico dello scheletro: non si notano alterazioni a carico dello scheletro degli arti superiori e del torace; tendenza lordotica della colonna vertebrale nella sua sezione lombare; nel cranio si notano le cavità pneumiche piuttosto piccole, ispessimento dei tavolati ossei a distribuzione zonale: scheletro craniale piuttosto esuberante a tendenza brachicefala.

Le ossa del bacino si presentano piuttosto ispessite con tendenza allo svasamento delle creste iliache; i diametri sono tutti superiori alla norma; l'acetabolo si presenta piuttosto ovalare con tendenza alla sublussazione della testa del femore: a carico di questo sono visibili alterazioni maggiori che si possono compendiare in un enorme sviluppo in larghezza con assottigliamento delle cartilagini di coniugazione epifisarie di ambedue i femori. I ginocchi presentano un modico valgismo. A carico dello scheletro della gamba si nota un notevole ispessimento della tibia che si presenta corta, tozza, con le cartilagini di coniugazione appena visibili.

I muscoli mostrano tono e sviluppo normale nel tronco e negli arti superiori; tendenza alla pseudo-ipertrofia negli arti inferiori.

Fig. 6.

Esame del sangue: Globuli rossi 4.150.000; globuli bianchi 8100.

Formula leucocitaria: Polinucleati neutrofili 67; Polinucleati eosinofili 2; Polinucleati basofili 0; Linfociti 29; Monociti 2.

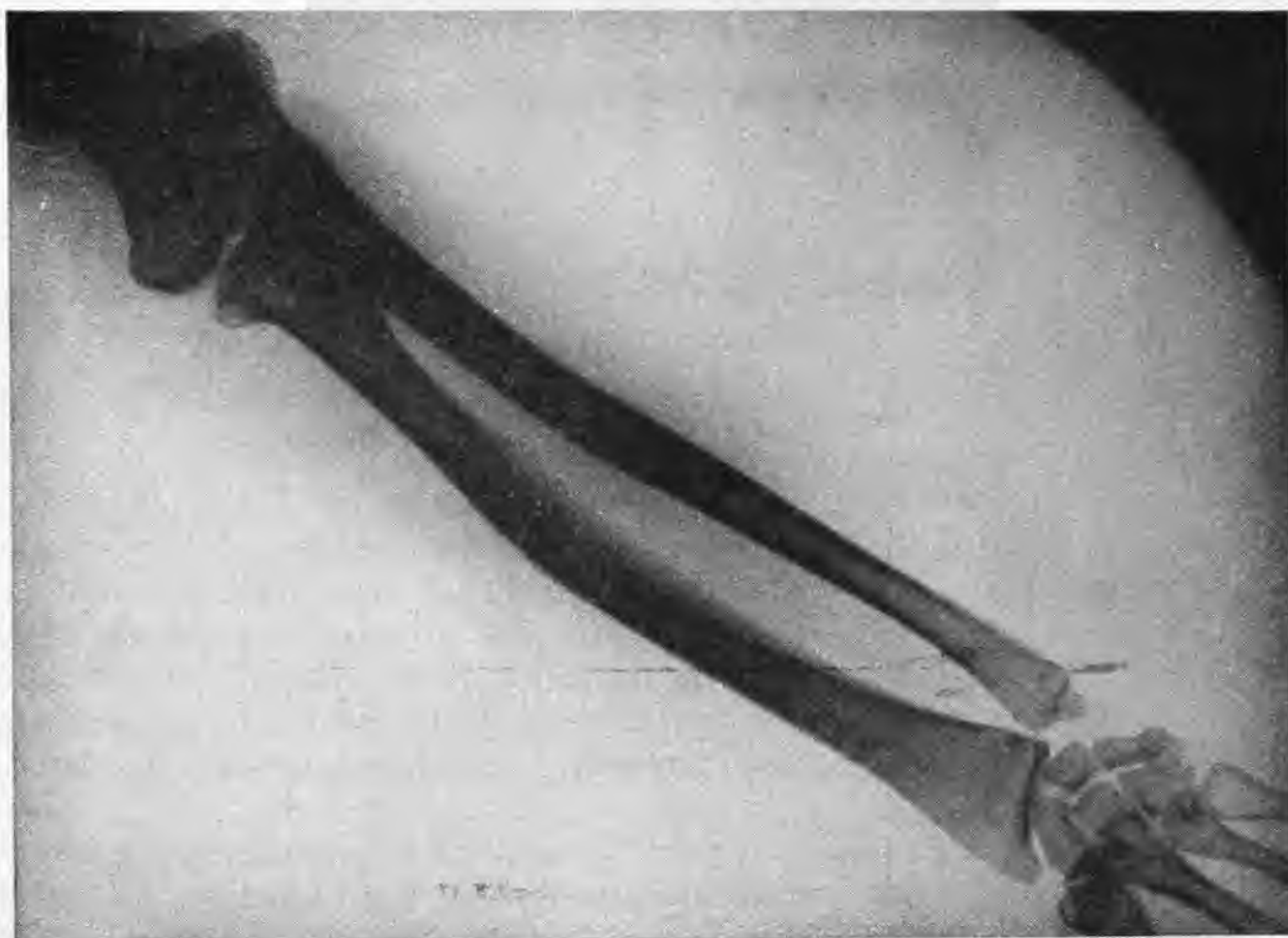



Fig. 7.

A carico della serie rossa si notano forme anomale, anisocitosi, macrocitosi.

L'esame dell'apparato respiratorio, circolatorio, digerente, uropoietico, ha dato risultati del tutto negativi per fatti patologici.

Semeiologia delle ghiandole endocrine:

Tiroide: metabolismo basale + 8, curva glicemica alimentare piuttosto alta.

Pancreas: nulla di notevole.

Ipofisi: sella turcica normale, non cefalea, non disturbi visivi.

Ovaio: come abbiamo più su rilevato l'anamnesi personale remota mostra fatti che certamente sono da imputarsi all'iperfunzione dell'ovaio: lo sviluppo precoce dei caratteri sessuali secondari, l'insorgere delle mestruazioni a 10 anni sono dati che parlano chiaramente per una funzione precoce ed esagerata di questa ghiandola.

Pineale: dall'esame radiografico risulta piccola e completamente calcificata.

L'esame psichico rivela normale sviluppo intellettivo ed esagerazione dell'affettività; psicosessualità ben sviluppata.

Ricambio fosfo-calcico indagato colla stessa procedura sperimentale del caso precedente.

TABELLA.

Tempo	CALCIO				FOSFORO			
	nel sangue mmg. %	EMESSO			nel sangue mmg. %	EMESSO		
		Totalmente	Urine	Feci		Totalmente	Urine	Feci
1° giorno	8,30				3,70			
2° »	8,28	0,46	0,13	0,33	4,24	1,09	0,51	0,58
3° »	8,25				4,17			
Carico con grammi 1 di gluconato di Ca endovenoso:								
Dopo 2h	9,20				4,00			
» 4h	9,50				4,12			
» 16h	8,10	0,95	0,29	0,66	4,00	1,01	0,41	0,60
» 24h	8,25				4,15			
Carico con grammi 1 di gluconato di Ca endovenoso e 10 U. di Parathormone:								
Dopo 2h	9,50				4,00			
» 4h	10,30	0,67	0,26	0,41	3,64	0,48	0,29	0,19
» 16h	10,10				4,05			

La rubrica nosografica di questi due casi è certamente quella dei nanismi: a questo ordine di idee ci indirizza immediatamente l'ectoscopia delle malate.

Per quanto riguarda la Z. Esther la discussione potrebbe vertere anche sul rachitismo tardivo: l'anamnesi e l'esame accurato delle alterazioni ossee ce lo fanno escludere. Il rachitismo tardivo si sviluppa verso il 15° anno di età in seguito per lo più a gravi malattie infettive; preceduto da gravi turbe a carico dell'apparato digerente esso dà ben presto manifestazioni a carico dello scheletro che fanno subire agli arti inferiori alterazioni sia nella forma che nella direzione; non vengono risparmiati gli altri segmenti che però non subiscono le gravi alterazioni del rachitismo infantile. La malattia della nostra paziente ha avuto questo esordio; però l'andamento del processo morboso e un attento esame radiografico fanno senz'altro escludere quest'affezione. Per quanto riguarda il primo fatto risulta dall'anamnesi che non vi

sono dati che possano far pensare all'esistenza di fattori favorevoli all'impianto del rachitismo. La paziente è stata sempre bene sino all'età di 11 anni, epoca in cui le alterazioni dello scheletro si fecero presenti, assieme ai disturbi dell'apparato digerente, anzi è probabile che quelle abbiano preceduto questi perchè le manifestazioni esteriori si sono svolte e rese appariscenti contemporaneamente all'insediarsi dei disturbi intestinali. Noi sappiamo che questi precedono lo sviluppo del rachitismo, costituendone alle volte un fenomeno iniziale, ma possono formare anche il terreno predisponente a questa malattia. Qui invece la sintomatologia a carico dei due sistemi è accoppiata nello stesso tempo e ciò fa pensare che entrambi siano la conseguenza di una stessa causa: quale questa possa essere lo vedremo in seguito. Ma vi sono altri dati che stanno contro la diagnosi di rachitismo tardivo: prima di tutto l'assenza di ogni sintomatologia dolorosa a carico delle ossa, sintomatologia che sappiamo in genere accompagnare l'inizio di queste affezioni prevalentemente scheletriche; inoltre le condizioni economiche che hanno accompagnato lo sviluppo della paziente sono state sempre buone sotto ogni punto di vista. Ma principalmente il criterio ex iuvantibus ci indirizza verso altre vie. La paziente ha eseguito energiche cure a base di calcio, fosforo, raggi ultravioletti senza risentirne alcun giovamento; il fatto poi che il peggioramento siasi iniziato in un periodo in cui secondo Pende è facilitato lo sviluppo di endocrinopatosi, indirizza ancora una volta verso tale indirizzo diagnostico.

Non è qui superfluo considerare la parte che nel determinismo di queste sindromi spetta alle singole ghiandole endocrine onde poter meglio inquadrare i casi clinici occorsimi.

Si è insistito sperimentalmente sui rapporti del timo nei riguardi del metabolismo osseo: infatti l'asportazione del timo secondo Soli determina un impoverimento progressivo di calcio da parte delle ossa: questa influenza è però limitata al periodo di tempo vicino alla nascita. Hart lavorando poi su larve di anfibi ha stabilito che il timo stimola l'accrescimento ponderale e ne limita la metamorfosi: azione che secondo Pende si determina attraverso l'inibizione della tiroide.

La surrenale (ed il suo estratto) ha azione analoga nel tratto più vicino alla nascita forse sin dalla vita endouterina.

Quanto all'ipofisi le osservazioni di Cushing, Aschner, von Biedl ecc. hanno dimostrato l'esistenza di un nanismo generale secondario a disfunzione ipofisaria, con concomitante arresto di sviluppo dei caratteri sessuali secondari e che ha riscontro clinico nelle sindromi adiposo-genitali di Frölich, secondarie com'è noto a lesioni dell'ipofisi, nelle neoplasie dell'ipofisi in cui la rimozione o il trattamento radioterapico può troncare l'alterazione di sviluppo dello scheletro (nanismi, gigantismi, acromegalie) Cushing ha poi assegnato agli ormoni del lobo anteriore la proprietà di tale azione in antagonismo con gli ormoni delle ghiandole genitali, come dimostrano quei casi in cui la distruzione prepuberale dell'ipofisi ingenera un nanismo scheletrico con persistenza delle cartilagini epifisarie di sviluppo, ma con uno stato d'inerzia delle stesse avendosi al contrario un accrescimento esagerato in lunghezza nella castrazione prepuberale: ciò per l'osteogenesi encondrale. Per la periostale è stato visto invece che v'ha si-

nergia tra ormone ipofisario e genitale: la castrazione precoce arresta infatti lo sviluppo delle ossa del tronco e del capo con deficienza di sviluppo in spessore; l'iperfunzione ipofisaria ci dà esagerata crescita in lunghezza (acromegalia).

Le atireosi ci offrono infine un chiaro esempio di ipogenesia dell'organismo: von Bruns, ha stabilito però che alla diminuzione di sviluppo in lunghezza dello scheletro fa riscontro una crescita quasi indisturbata in larghezza, fissando la sua attenzione sullo stato delle cartilagini epifisarie, ed anche sullo stato dell'osteogenesi periostea. Si ha quindi uno stato di nanismo scheletrico grave: è noto che a questo quadro fa riscontro la distrofia a carico di tutti gli altri apparati con speciale predilezione per i tessuti di origine ectodermica.

La conferma a queste vedute viene anche dal fatto del miglioramento indotto dalla somministrazione di preparati tiroidei.

Già da questa rassegna dell'influenza dei vari ormoni sullo sviluppo dei tessuti e delle ossa in particolare, è emersa l'importanza che nella regolazione del trofismo è da attribuirsi all'ormone genitale e più propriamente all'ormone ovarico. Nella deficienza genitale di fronte al già notato caratteristico prolungamento dello sviluppo in lunghezza degli arti (macroschelia di Manouvrier) si ha ritardo nello sviluppo del bacino, torace, cranio e faccia: accanto al compito di frenatore della produzione di osso a carico della cartilagine epifisaria, l'ormone ovarico dimostra una influenza stimolatrice sulla osteogenesi del bacino, torace tronco e faccia.

Questi due casi da me riferiti sono due tipici esempi di nanismo dovuti a turbe dell'accrescimento scheletrico per alterato funzionamento di ghiandole endocrine.

Il primo caso di nanismo è certamente da attribuirsi al grave ipoparatiroidismo costituzionale dell'ammalata. Le prove che dimostrano all'evidenza questo ipoparatiroidismo sono: la bassissima calcemia con i fatti consecutivi di ipereccitamento neuromuscolare (tetania, vomiti, diarrea), l'alta fosfatemia, la nessuna modificazione della calcemia dopo iniezione di un sale di calcio mentre aumenta ancora la fosfatemia; l'aumento modico della calcemia con diminuzione della fosfatemia dopo iniezione del sale di calcio insieme all'ormone paratiroideo; la diminuzione della eliminazione del calcio sotto l'azione del parathormon, mentre aumenta quella dei fosfati; ed infine la buona efficacia della terapia paratiroidea nell'eliminare i sintomi dovuti all'ipocalcemia, come i vomiti, i crampi e gli attacchi tetanici. Questo caso somiglia in gran parte a quello già notato e descritto dal Pende; conferma quindi la casistica di queste interessanti anomalie di crescenza.

Il secondo caso riguarda un'alterazione di crescenza limitata allo scheletro degli arti inferiori. Qui ci sono tutti i segni di un marcato iperovarismo e quindi non è azzardata l'ipotesi di attribuire a questa tutte o gran parte delle manifestazioni patologiche presenti. Qui le paratiroidi non hanno con tutta probabilità notevole importanza patogenetica, poichè la loro funzione risulta quasi normale o solo appena diminuita dallo studio del ricambio fosfo-calcico. Difatti vi è solo lievissima diminuzione della calcemia, mentre la fosfatemia oscilla nei limiti alti normali; la curva calcemica dopo carico endovenoso di calcio decorre quasi piatta simile a quella fosfatemica; la

stessa prova di carico con la somministrazione di ormone paratiroideo dimostra che l'organismo risente bene all'azione dell'ormone. Quindi la legittimità dell'ipotesi che riferisce la patogenesi di queste turbe di crescenza dello scheletro all'iperovarismo più spiccato di fronte all'ipoparatiroidismo appena accennato.

Altra ragione che ci conforta nella nostra ipotesi è che mentre nel primo caso in cui la patogenesi ipoparatiroidea è più sicura, lo scheletro mostra fatti di deficientissima calcificazione, nel secondo caso invece vi sono fatti di calcificazione eccessiva. Abbiamo già accennato alle affermazioni di molti AA. che ammettono un'azione calcificante degli ormoni genitali.

RIASSUNTO.

L'A. descrive due casi di alterata crescenza ad etiologia sicuramente endocrina: il primo di nanismo ipoparatiroideo in donna di 21 anni, con fenomeni di ipereccitamento neuromuscolare e sintomi di prevalenza vagale: tetania, vomito, diarrea, calcemia bassissima, e alta fosfatemia, calciuria, poco influenzabili dalla terapia calcica e che cessarono dopo somministrazione di ormone paratiroideo; sindrome questa già descritta e individuata dal Pende per la prima volta e classificata col nome di nanismo ipoparatiroideo.

L'altro caso riguarda un'alterazione di crescenza limitata allo scheletro degli arti inferiori, in donna di 18 anni in cui erano presenti tutti i segni di un netto iperovarismo, con note di ipoparatiroidismo anche qui, ma a patogenesi essenzialmente di natura iperovarica.

III.

Ospedale del Littorio - Padiglione A. Bassi
Primario: Prof. L. Paterni.

Contributo allo studio dell'epatoterapia per via ipodermica al di fuori delle anemie con estratti concentrati (antianemici) e con particolare riguardo alla diuresi.

Dott. Domenico Bolognese, assistente int.

Gilbert e Carnot (1896) posero le prime basi sperimentali e cliniche della opoterapia epatica; essi si servirono di estratti di fegato di vacca o di maiale, ottenuti da loro stessi con metodi vari (estratti acquosi concentrati, alcoolici, glicerinati, previo disseccamento dell'organo, nel vuoto a 20-25 gradi, o in stufa a 50 gradi) e somministrati per via orale o rettale.

I risultati dimostrarono la possibilità di ottenere, con questo metodo, notevole miglioramento di gran parte delle funzioni epatiche: ma la epatoterapia sembrò particolarmente adatta a migliorare l'ittero, la diuresi, e, sopratutto, l'emorragia. In un caso di cirrosi epatica Gilbert e Carnot notarono un rapido miglioramento della diuresi con scomparsa degli edemi, dell'ascite e delle emorragie.

Dopo gli studi di Baudanin (1912) sugli estratti ipofisari, si cominciò a preparare anche estratti di fegato adoperabili per via parenterale, ma, se si eccettuano scarsi saggi riferiti da Autori Francesi (Lereboullet, Villaret, Blum, Besançon, ecc.), i principali tentativi di epatoterapia, non attinenti a malattie dell'apparato ematopoietico, hanno avuto inizio da meno di un decennio, dietro lo stimolo esercitato dal successo dell'epatoterapia nelle anemie, dal progresso degli studi sulla fisiopatologia del fegato in malattie epatiche e generali, e dal progresso della opoterapia in genere.

Sorvolando sui tentativi inerenti alla cura delle infezioni che, salvo quelli riguardanti la tubercolosi sono tutt'ora rudimentali, accenniamo brevemente a buoni risultati ottenuti in numerose manifestazioni tossiche, o tossi-infettive: nei deliri tossi-infettivi (Mattei, Gregons, Blagas, 1934), nella eclampsia gravidica, dove si parla di rapidi miglioramenti con cessazione delle convulsioni (Miller, Martinez), nella prevenzione e cura di incidenti consecutivi a medicamenti arsenicali, bismutici, aurei (Villaret ed Even, Huguenin, Liberion, Dupont, Pinard ed Even), nelle gastroenteriti dei lattanti (Bernard e Pernet, 1934), e in altre sindromi più o meno imputabili a etiologie tossi-

N. B. — Ringrazio il prof. Paterni per avermi suggerito il tema ed il piano di svolgimento di questo studio oltre che per la guida fornitami in tutto il resto.

che come emicranie, eczemi, edemi di Quincke, urticarie, ecc., nelle quali Villaret e collaboratori (1933) vantano rapidi miglioramenti o guarigioni.

Riassumiamo invece più largamente la letteratura che più da vicino interessa il nostro studio e che, del resto, è la meno povera di osservazioni: essa riguarda i tentativi di epatoterapia *nelle malattie ad alterato ricambio idrico, nella insufficienza epatica in senso stretto, nella ipertensione arteriosa.*

*
* *

I. *a*) Circa la epatoterapia nelle malattie ad alterato ricambio idrico, *i substrati forniti dalla fisiopatologia e dalla terapia sperimentale sono i seguenti*:

Il fegato interviene nella diuresi fondamentalmente *in due modi*, ambedue messi in evidenza dalla Scuola di Vienna (Pick e Molitor). Il primo modo, e forse il principale, si estrinseca *meccanicamente*. Il fegato rappresenta nell'organismo una estesa provincia vascolare atta a ricevere ampie riserve di sangue (20 % del sangue totale secondo Rein e Barcroft, circa 1200 grammi di liquido secondo Mauseret) e a regolarne il ritorno nel circolo generale, mediante un sistema sfinterico posto nelle vene sopraepatiche (Pick e Molitor) e mediante una contrazione parenchimale (Villaret), dimostrabile quest'ultima negli animali fino a 6 ore dopo la morte, con iniezioni, nella porta, di gelatina colorata e successive osservazioni microscopiche del fegato. L'influenza di questo serbatoio-regolatore del circolo sanguigno, interposto tra la via portale, che conduce il sangue di gran parte dei visceri addominali, e la grande via di ritorno di questo sangue nel circolo generale, rappresentata dalla cava inferiore, si rivela: *attivamente e automaticamente* regolando ad esempio con la contrazione sfinterica sopraepatica la distribuzione dell'acqua nell'organismo, sia che essa provenga dall'intestino, sia che venga introdotta in forti quantità per via endovenosa (esperienza di Villaret 1934) (1); *farmacodinamicamente*, potendosi determinare secondo Molitor e Pick la contrazione sfinterica per azione dell'istamina; *passivamente* quando, per alterazioni intrinseche del fegato o del letto portale, indipendentemente dalla detta contrazione sfinterica, viene a crearsi un ostacolo al passaggio del sangue venoso addominale nel sistema venoso generale.

Le conseguenze di questo blocco meccanico circolatorio, attivo o passivo, sono qualitativamente le stesse: aumento di pressione nel sistema portale, diminuzione di pressione nelle sopraepatiche (ipofleborrea sopraepatica: Gilbert), diminuzione della pressione venosa e arteriosa generale, per la massa di sangue ristagnante nel sistema portale (Gilbert, Castaigne, Villaret, Saint Girons, ecc.), oliguria ed opsiuria.

Di queste due ultime manifestazioni la prima è in rapporto al diminuito assorbimento di acqua dall'intestino al circolo generale, all'effetto sulla secrezione renale della ipotensione arteriosa, e alla congestione passiva del rene

(1) Iniettando lentamente forti quantità di soluzione fisiologica nella vena femorale del cane, per azione della contrazione sfinterica, si ha congestione e tumefazione del fegato, congestione dell'intestino e dei meso con edema, e trasudazione nel peritoneo con ascite emorragica, mentre il circolo generale arterioso e venoso, non mostra alterazioni neppure delle cifre della pressione sanguigna.

per il sovraccarico venoso delle anastomosi porto-renali; la seconda è in rapporto al ritardato assorbimento dell'acqua dell'intestino, che determina la soppressione delle note cuspidi nella grafica della diuresi frazionata.

L'ortostatismo, aumentando la congestione portale e renale, peggiora tutte le suaccennate conseguenze del blocco venoso epatico, e queste, oltrepassando certi limiti di tempo e di grado, conducono all'ascite.

Il secondo modo col quale il fegato interviene nella diuresi è *ormonale*.

La presenza di un ormone ad azione diuretica, ammessa da Molitor, sarebbe dimostrata dagli effetti diuretici degli estratti epatici iniettati in animali da esperimento e, secondo Grossmann, Porges, Saxl e Donath, Langeron ed altri, dagli effetti diuretici ottenuti nell'uomo in numerose malattie con alterato ricambio idrico.

Glausach e Molitor (1929), dopo aver cercato di isolare, in un modo che non risulta specificato, la frazione diuretica degli estratti di fegato, iniettando questa sottocute in cani nei quali il tessuto renale era stato ridotto ad un quarto del normale (nefrectomia di un rene, asportazione parziale o legature arteriose dell'altro) e nei quali la diuresi era fortemente diminuita, ebbero notevoli aumenti della eliminazione dell'acqua.

Ma oltre un ormone ad azione diuretica, ne esisterebbe uno nel fegato ad azione antidiuretica: questo fu ammesso da Roger e meglio dimostrato da Lampe (1926) dell'Istituto di Farmacologia di Vienna, il quale ottenne con precipitazione al solfato di ammonio sull'estratto alcoolico di fegato di bue, frazioni varie che, iniettate endovenosamente, anche in piccolissime dosi, diminuirono per lungo tempo la diuresi.

In queste frazioni antidiuretiche erano esclusi i peptoni, albumose, istamina e colina (Introzzi).

In favore della presenza, nel fegato, di ormoni ad effetto contrario sulla diuresi, parlerebbero anche le seguenti esperienze: in cani con fistola di Eck invertita (2), con iniezioni endovenose di estratti di fegato, Glausach e Molitor (1929) hanno ottenuto aumenti della diuresi ma, talora, anche diminuzione.

Nell'uomo — benchè si parli frequentemente di controindicazioni della epatoterapia nel trattamento di anemia in soggetti nefritici — non risultano, nei vari tentativi terapeutici sopracennati, nè frequenti, nè marcati effetti oligurici.

Mentre del meccanismo di azione del principio antidiuretico ben poco si è studiato, importanti e recenti studi, benchè poco numerosi, hanno tentato di approfondire il meccanismo di azione del principio diuretico.

La maggioranza degli Autori ritengono si tratti di un'azione *extrarenale*. Pick e Molitor pensano che l'ormone epatico serva a regolare convenientemente la pressione colloido-osmotica dei tessuti e del sangue. Saxl e Donath (1927), basandosi sui dati sperimentali riguardanti la idremia o la diuresi

(2) *Fistola di Eck*: anastomosi laterale cava inferiore-porta, successiva legatura della porta.

Fistola di Eck inversa: anastomosi laterale cava inferiore-porta, successiva legatura della cava. Il sangue degli arti inferiori è convogliato nel fegato insieme a quello di provenienza dalle radici portali, determinando grave congestione passiva del fegato e forte diminuzione della diuresi.

dopo blocco del S.R.E. pensano che l'azione si estrinsechi sopratutto su questo sistema, il quale è parte importantissima del tessuto connettivo-mesenchimale, considerato da Schade al primo piano di importanza per la regolazione extrarenale del ricambio idrico. Langeron e collaboratori (1934) ravvicinano, rispetto al ricambio idrico, l'azione dell'ormone epatico a quello tiroideo, avendo constatato nell'uomo, per azione di preparati sia epatici che tiroidei, un aumento della massa plasmatica e un miglioramento dell'equilibrio proteico del sangue, laddove questo era alterato per diminuzione delle albumine rispetto alle globuline; essi ritengono, pertanto, che, tanto l'ormone tiroideo quanto quello epatico, siano diuretici interstiziali e contribuiscano potentemente a regolare la pressione oncotica del plasma sanguigno.

A riprova delle vedute di Langeron, stanno gli effetti terapeutici similari ottenuti con gli estratti tiroidei e con quelli epatici in talune malattie, per esempio la nefrosi lipoidea.

È certo tuttavia che l'azione extrarenale del fegato nel ricambio idrico è molto più complessa di quello che si possa pensare ammettendo esclusivamente un ormone diuretico extrarenale più o meno specifico: ciò per la complessità della funzione epatica nel ricambio generale ingranante in quasi tutti i meccanismi dai quali dipendono le costanti fisico-chimiche del sangue e dei tessuti.

Così sembrerebbe azzardato assegnare i benefici influssi sulla diuresi della epatoterapia esclusivamente all'ormone diuretico, quando vari altri disordini epatici funzionali sembrano contemporaneamente migliorare.

Risulterebbe inoltre da taluni studi sperimentali che l'ormone diuretico epatico abbia anche un'*azione renale* diretta.

È stata già ricordata l'esperienza di Glausach e Molitor sul potere diuretico di estratti epatici in cani con tessuto renale ridotto ad un quarto della massa totale, sono da aggiungere le esperienze più recenti di Moronyi e Voit (1933), i quali, nel rene di rana, la cui circolazione dei glomeruli e tubuli è in gran parte indipendente (le arterie renali irrorano glomeruli e tubuli, le vene porte renali invece esclusivamente i tubuli) fecero circolare separatamente liquido di perfusione di fegato sui tubuli e sui glomeruli, ottenendo in ambedue i casi un forte effetto diuretico.

b) Dal punto di vista delle *applicazioni cliniche della epatoterapia nelle malattie ad alterato ricambio idrico*, le osservazioni sono tutt'altro che numerose ed esaurienti.

Dopo i vecchi tentativi già accennati dalla Scuola Francese, successivamente alla scoperta della epatoterapia antianemica, Grosmann (1927-1928) applicò la dieta del fegato nella nefrosi lipoidea con risultati importantissimi. Essendosi dimostrati inefficaci, nel caso da lui trattato i diuretici purinici, con fegato somministrato per os e dieta ipoclorurata, ottenne rapido incremento della diuresi (1900 cc.) e della eliminazione urinaria dei cloruri (da 2,3 a 7,9 gr. al giorno), rapida scomparsa degli edemi, diminuzione di peso, miglioramento della formula ematologica e cachessia. Dopo la scomparsa degli edemi, l'effetto diuretico della dieta epatica subì una diminuzione, la eliminazione dei cloruri, nonostante la costanza della dieta, presentò oscillazioni delle quali Grosmann non sa dare spiegazioni.

Porges (1927) conferma i risultati di Grosmann e riferisce altri casi di malattia con alterato ricambio idrico, nelle quali la somministrazione di fegato cotto determinò notevoli aumenti della diuresi, la scomparsa degli edemi, la diminuzione del peso corporeo. In un caso di anemia perniciosa con edemi molto pronunciati, si ebbe, dopo tre giorni di cura, una diuresi fino a 4 litri con diminuzione del peso corporeo di 10 Kg. in 14 giorni: il miglioramento del sangue fu invece molto più lento.

In due casi di insufficenza di cuore nei quali tuttavia i malati potevano ingoiare solo scarse dosi di fegato, effetti molto lievi.

In un caso di edemi cachettici con anemia secondaria, in un caso di colite cronica ulcerosa, ed in un caso di cirrosi epatica con ascite, aumento molto cospicuo della diuresi con progressiva diminuzione di peso.

Rohacek (1929) descrive l'azione di estratti epatici iniettabili in un altro caso di nefrosi e parla di aumento definitivo della diuresi e della eliminazione del cloruro di sodio.

Hueber (1932) ottenne effetto diuretico accentuato in soggetto con turbe endocrine di tipo eunucoide, anemia e sintomi di ostacolo nel campo della vena porta.

Villaret, Bezançon, Desoille (1933-34) adoperarono un estratto epatico preparato da loro stessi nel modo seguente: fegato di bue disseccato nel vuoto solforico a zero gradi, macerazione della polvere così derivata in alcool, distillazione nel vuoto ad alta temperatura, quindi delipoidizzazione mediante cloroformio e purificazione della istamina e della colina. L'estratto così ottenuto era pressochè completamente privo di albumina, grassi, lipoidi, istamina, e colina, e veniva iniettato sotto cute previa tindallizzazione. La concentrazione del preparato risultante corrispondeva a circa 30 gr. di fegato fresco per 2 cc. di estratto, che gli Autori sperimentarono nella quantità di 2 cc. nelle cirrosi epatiche e nelle grandi insufficenze epatiche. Gli effetti ottenuti si riassumono: miglioramento cospicuo della diuresi, diminuzione e scomparsa degli edemi e dell'ascite in casi iniziali con ascite ancora scarsa: effetti diuretici più o meno notevoli, ma con scarsa ripercussione sull'anasarca e sull'ascite nei casi più inveterati.

Villaret e collaboratori si propongono di continuare questi studi con dosi di fegato più elevate.

Perrin (1933) in una comunicazione al Congresso sulla insufficienza renale ad Evian, riassume le sue personali esperienze sull'azione diuretica degli estratti epatici nelle oligurie degli epatici e di altri malati (cardiaci, renali, ecc.), conferma gli effetti diuretici dei cirrotici non troppo avanzati, e ritiene che negli epatici il miglioramento della diuresi sia proporzionale al miglioramento della funzione epatica globale, mentre negli altri malati senza insufficenza epatica manifesta, la cura determinerebbe uno stato di *iperepatia* atta a stimolare la funzione renale per quel tanto che questa sia influenzabile dagli intimi rapporti funzionali che legano il fegato al rene.

II) Circa l'epatoterapia *negli altri sintomi di insufficienza epatica*, essa è insistentemente consigliata specialmente dalle Scuole Francesi, come è consigliata, secondo quanto si è detto in precedenza, in singoli stati morbosi interpretati come di natura tossica e più o meno presumibilmente in connessione con alterata funzione del fegato.

Autori Giapponesi, Sato e Sakurada, in numerosi lavori recenti, hanno isolato dal fegato un ormone antitossico che hanno denominato « Yakriton »,

la cui potenzialità biologica potrebbe essere misurata dalla quantità di cloruro di ammonio che l ormone sarebbe in grado di neutralizzare in ogni effetto tossico dimostrabile con iniezione endovenosa nel coniglio.

I risultati pratici dell'epatoterapia, anche in questo campo sarebbero incoraggianti: oltre ai vecchi lavori accennati in principio, recentemente Villaret e collaboratori hanno vantato gli effetti dell'epatoterapia parenterale in forti dosi nella grande insufficienza epatica, rilevando diminuzione dell'ittero, risveglio dal coma, cessazione delle emorragie, miglioramento dell'acidosi e dello stato generale. Castaigne e Fiessinger confermano pienamente tali risultati che tuttavia non sono duraturi.

III) Altri tentativi recentissimi dell'applicazione dell'epatoterapia parenterale riguardano *i disordini di circolo e specialmente della pressione arteriosa.*

Hannover (1926) credette potere stabilire che gli estratti epatici contenessero un ormone (anabolina) dotato di speciale azione ipotensiva.

Flipse (1927) conferma le vedute di Hannover in tre casi di ipertensione, nei quali con iniezioni ipodermiche in dosi varie, e ripetute per vari giorni, di estratti epatici, ottenne effetti costanti anche quando nitriti si erano dimostrati impotenti.

Heinsen e Wolf (1934) più recentemente hanno studiato, sulla base anche di sfigmogrammi assoluti, le modificazioni della pressione arteriosa e del ritmo del polso consecutive ad iniezioni endovenose o ipodermiche dei principali estratti epatici antianemici del commercio (Pernaemon, Campolon, Hepatopson).

Con iniezioni endovenose hanno constatato insieme a tachicardia una immediata diminuzione della pressione in soggetti ipertesi, talora cospicua e della durata di parecchi secondi, effetti assai meno netti con iniezioni ipodermiche. Gli Autori ritengono che l'azione ipotensiva, come per gli altri estratti di organi e tessuti, si debba a sostanze istaminosimili.

Daniel (1934) riassume tutte le modalità con le quali il fegato può entrare in gioco nella regolazione della pressione: azione meccanica circolatoria, della quale già abbiamo parlato, secrezione di sostanze vaso-attive, molte delle quali contenute nella bile (ipotensione arteriosa dei colemici, azione ipotensiva sugli animali di iniezioni endovenose o endoarteriose di sostanze biliari, azione ipotensiva sull'uomo di bile disseccata somministrata per os), azione chimica e antitossica sul metabolismo generale.

Interessanti studi recenti tenderebbero a mettere in evidenza anche un'azione degli estratti di fegato sulla nutrizione del cuore. Su quest'organo di cane isolato si avrebbe accelerazione dei battiti cardiaci ed aumento di afflusso sanguigno nelle coronarie, inoltre, come tra poco vedremo, in certi estratti epatici antianemici (Pernaemon, Campolon) sono contenuti adenosina e acido adenilico, che hanno speciale importanza nella costituzione dei cosidetti ormoni cardiaci (nucleotidi cardiaci) (Heinsen e Corelli).

Questa nuova interessantissima serie di studi dei rapporti tra fegato, cuore, pressione arteriosa è ancora all'inizio.

*
* *

Essendo questo lo stato attuale delle cognizioni dottrinali e dei risultati pratici della epatoterapia, al di fuori degli stati anemici, constatata la scar-

sità dei precedenti studi e la incompletezza della maggioranza di taluni di questi dinanzi alla importanza presente e futura di questo argomento terapeutico, si è voluto, in questo lavoro, riprendere in esame la questione, con particolare riguardo ai rapporti tra epatoterapia e diuresi.

A questo scopo è stata studiata, sulla base di una casistica piuttosto larga, l'influenza degli estratti epatici iniettati sottocute in *malati di fegato* con epatiti croniche e sopratutto cirrosi, in *malati renali* con nefriti acute, nefriti in secondo stadio, nefrosi, sclerosi renale con ipertensione, *malati di cuore scompensati e non scompensati*, adoperando per tutti dosi deboli, forti e fortissime, corrispondenti, queste ultime, alle dosi introdotte recentemente nella terapia ematopoietica e constatate efficaci specialmente in talune affezioni (es.: agranulocitosi: Corelli), nelle quali la epatoterapia sembrò a tutta prima impotente.

Per cercare di analizzare nel miglior modo possibile la complessa azione di questa opoterapia, parallelamente allo studio della diuresi, del peso corporeo, degli edemi ed ascite, si è studiato l'andamento delle curve di eliminazione urinaria e l'eliminazione dei cloruri, l'andamento della funzione epatica saggiata con l'indice itterico, con la ricerca dei pigmenti biliari urinari, eventualmente con la curva glicemica, e prova del galattosio, l'andamento della pressione arteriosa e venosa, nonchè l'andamento della funzione renale saggiata con l'azotemia, con la prova di diluizione e concentrazione.

Per potere infine impiegare le dosi suaccennate, in mancanza di altri preparati del commercio convenientemente concentrati, sono stati adottati estratti iniettabili antianemici, l'azione diuretica dei quali era già stata incidentalmente constata in questo padiglione: questi preparati antianemici, già sperimentati da precedenti Autori dal punto di vista dell'azione ipotensiva, non risultano precedentemente studiati dal punto di vista epatofunzionale e della diuresi.

Quali differenze chimico-biologiche esistano tra estratti di fegato eseguiti a scopo prevalentemente antianemico, ed altri preparati opoterapici dello stesso organo, è difficile precisare in mancanza di esatte cognizioni sulla composizione chimica di gran parte di questi estratti, sui metodi di preparazione, e sopratutto per l'esiguità delle attuali conoscenze circa le basi chimiche dei vari principi (diuretici, antidiuretici, ipotensivi, antianemici, ecc.) contenuti nel tessuto epatico, e i rapporti chimico-biologici fra essi intercedenti.

In linea generale si può dire che si tratta sempre di estratti acquosi o idroalcoolici, glicerinati o non, dealbuminizzati e delipoidizzati. In linea differenziale si può dire che gli estratti eseguiti a scopi antianemici sono di concentrazioni molto varie ma generalmente piuttosto forti o fortissime (*Pernaemon debole* « *Degewop* » 1 cc.: gr. 500 di fegato fresco. *Pernaemon forte* « *Degewop* »: 2 cc.: gr. 5000 di fegato fresco. *Campolon* « *Bayer* »: 1 cc.: 250 gr. di fegato fresco. *Hepracton* « *Merck* »: 1 cc.: 300 gr. di fegato fresco), gli altri estratti invece sono di assai più bassa concentrazione (corrispondente, ogni cc., a poche diecine di grammi di organo). I primi inoltre sono meno depurati dei secondi rispetto a sostanze istaminiche (parte integrante, secondo talune vedute, dei principi antianemici), ai peptoni, ai polipeptidi, alla colina e ad altre sostanze di origine biliare, e conterrebbero anche derivati dell'acido nucleinico in proporzioni più o meno notevoli (corpi

purinici, ecc.): il Pernaemon conterrebbe, secondo Heinsen, in un cc. da 1 a 1,5 mmgr. di adenosina e fino a mezzo milligrammo di acido adenilico, la prima è una aminopurina derivata dalla adenina (più un pentosio), il secondo deriva dalla adenosina per sostituzione di uno o più H del pentosio con il radicale fosforico Po (OH) 3.

Ciò posto, rispetto ai presumibili effetti terapeutici al di fuori delle anemie, gli estratti epatici non antianemici esistenti in commercio avrebbero al loro attivo la maggior purezza, specialmente rispetto alla istamina e colina che, secondo Pick e Molitor, potrebbero ostacolare la diuresi provocando la contrazione dello sfintere delle sopraepatiche, ma che d'altronde non sarebbero contenute nella sostanza antidiuretica di Lampe, e la minore tossicità essendo più scarsa in peptoni e polipeptidi; gli estratti antianemici a loro volta avrebbero a loro attivo la concentrazione, l'azione ipotensiva dei corpi istaminici e purinici, l'azione diuretica di questi ultimi, alla quale si potrebbe aggiungere la loro stessa azione favorevole sulla circolazione generale e sulla nutrizione del cuore (nucleotidi cardiaci).

CASISTICA (1).

I. — Affezioni renali.

Caso I. — P. Vittorio, anni 14. Nefrite acuta.

Sinusite frontale: 8 giorni prima dell'ingresso in O.: febbre alta, cefalea, diuresi scarsissima, anoressia. Succulenza pronunziata e diffusa della cute di tutto il corpo, più accentuata in corrispondenza del viso; pallore cutaneo. Cuore lievemente ingrandito, non rumori aggiunti. Fegato nei limiti. Dieta lattea idrocarbonata, ipoclorurata. *Effetto diuretico*: la iniziale terapia con diuretina non dà alcun miglioramento, l'effetto diuretico si comincia ad ottenere con 2 cc. di Hepracton (da cc. 40 a cc. 150), aumenta ancora anche con 3 cc. di Pernaemon debole (cc. 450). Dopo un breve periodo di sosta (7 giorni), durante il quale però la diuresi rimane superiore alle cifre iniziali (cc. 300-350), si riprende con 2-4 cc. di Campolon e la diuresi sale rapidamente fino a raggiungere cifre altissime rispetto a quella iniziale (da cc. 40 a cc. 1200). *Cloruri*: nel periodo iniziale (dosi medie di estratti) aumento incostante della eliminazione percentuale e aumento costante della eliminazione globale (da gr. 0,40 a gr. 1,10). Nel secondo periodo (dosi forti: cc. 4 di Campolon), aumento duraturo sia percentuale (dal 2 ‰ al 4 ‰) che globale (da gr. 0,40 a gr. 5). *Prova dell'acqua*: non eseguita per le condizioni gravi del paziente. *Albuminuria*: sensibile diminuzione sin dall'inizio del trattamento (dall'1,50 ‰ fino allo stato di tracce). *Edemi*: parallelamente all'aumento della diuresi, graduale diminuzione. *Pressione arteriosa e venosa*: non risultano aumentate (110/60-10) e rimangono presso a poco invariate (100/60-10). *Azotemia*: all'inizio lieve aumento della cifra già alta (da 3 ‰ a 4,20 ‰), nel secondo periodo discesa rapida fino a cifre normali (3,30 ‰, 0,95 ‰, 0,34 ‰). *Peso corporeo*: diminuzione parallela all'aumento della diuresi. *Indice itterico*: normale all'inizio (6), rimane tale. *Pigmenti biliari* e *urobilinuria* assenti fin dall'inizio.

Nel secondo periodo di cura miglioramento assai notevole del paziente nelle condizioni generali e in quasi tutti i sintomi subbiettivi.

Caso II. — D. Giuseppe, di anni 20. Nefrite in II stadio.

3 mesi prima dell'ingresso in O. in coincidenza con attacchi malarici forte oliguria, ematuria, edemi diffusi per il corpo. Avrebbe avuto per due volte attacchi convulsivi. All'*E. O.*: lievi edemi, cuore nei limiti, rinforzo del secondo aortico. Dieta idrocarbonata, ipoclorurata. *Effetto diuretico*: incominciato ad ottenere con 2 cc. di Pernaemon debole (da cc. 500 a cc. 790); con 6 cc. dello stesso medicamento si raggiunge una cifra di

(1) Per deficienza di spazio in rapporto alle vigenti disposizioni sul consumo della carta si è dovuto omettere le tabelle dimostranti dettagliatamente le ricerche eseguite e il decorso di ciascun caso.

1300 cc. La cifra più alta si ottiene con 5 cc. di Campolon (1900 cc.). L'effetto diuretico degli estratti epatici è, in questo malato, segnatamente manifesto per la tendenza alla oliguria nei giorni di sospensione della terapia epatica (da 1250 cc. a 350 cc.) e per la ripresa della diuresi con la ripresa di essa (1900 cc.). *Cloruri*: nel periodo iniziale lieve aumento della eliminazione percentuale (dal 5 ‰ al 7 ‰) e globale (da gr. 2,50 a gr. 4); in secondo tempo forte aumento sia dei valori percentuali (13 ‰) che globali (gr. 16). *Prova dell'acqua*: miglioramento della eliminazione globale (da 780 a 1200 cc.). *Albuminuria*: diminuita con l'inizio della terapia (da 1,75 ‰ a 0,75 ‰) poi pressochè scomparsa (traccie). *Edemi*: lievi allo inizio, poi scomparsi. *Pressione arteriosa e venosa*: la lieve ipertensione iniziale (140/90) rapidamente scompare in coincidenza della terapia (100/70).

La pressione venosa (11) rimane immodificata. *Azotemia*: normale all'inizio (0,35 ‰) rimane tale. *Indice itterico*: normale all'inizio (6) rimane tale. *Pigmenti biliari, urobilinuria*: assenti anche inizialmente. *Peso corporeo*: intensa diminuzione in rapporto alla aumentata diuresi (da Kg. 47,900 a Kg. 41). Miglioramento delle condizioni generali, dello stato delle forze, dell'appetito.

Caso III. — B. Maria, di anni 28. Nefrosi in soggetto luetico.

R. Wassermann positiva. Lievi edemi degli arti inferiori. La nefrosi non fu preceduta da nefrite. Assenza di granuli birifrangenti nel sedimento urinario.

Colesterinemia 1,70 ‰. Dieta mista ipoclorurata. *Effetto diuretico*: notevole aumento della diuresi (da cc. 800 a cc. 2500). Sospeso il trattamento, tendenza alla diminuzione (cc. 800), di nuovo aumento della diuresi (cc. 1700) con la ripresa del trattamento. *Cloruri*: aumento della eleminazione percentuale (da 9 ‰ a 15 ‰) e di quella globale (da gr. 9 a gr. 25). *Prova dell'acqua*: non dimostra alterazioni evidenti nè prima nè dopo il trattamento (eliminati 950 cc. di acqua in 4 ore su 1000 ingeritine). *Albuminuria*: intensa all'inizio (7 ‰), va progressivamente diminuendo parallelamente al miglioramento della diuresi (6, 5, 4, 3, 2,50 per mille). *Edemi*: diminuzione e poi scomparsa degli edemi degli arti inferiori rilevati all'inizio. *Pressione arteriosa e venosa*: normali all' inizio (120/70-11) non subiscono varianti. *Azotemia*: normale prima (0,21 ‰) e dopo il trattamento (0,25 ‰). *Indice itterico*: normale (6). *Pigmenti biliari-urobilinuria*: assenti. *Peso corporeo*: graduale diminuzione in rapporto all'aumento della diuresi (da Kg. 49 a Kg. 46). Sensibile miglioramento delle condizioni generali.

Caso IV. — S. Jolanda, di anni 22. Nefrosi probabilmente successiva a glomerulonefrite. 8 mesi prima dell'ingresso in O. avrebbe avuto nefrite acuta con notevole ipertensione. Ora: oliguria, cefalea, pallore diffuso della cute. Non edemi. Cuore nei limiti. Dieta idrocarbonata, ipoclorurata. *Effetto diuretico*: notevole, persistente aumento della diuresi (da cc. 350 a 1800); tende a diminuire con la sospensione degli estratti (900-790) e riprende con la ripresa del trattamento (cc. 1750). *Prova dell'acqua*: miglioramento dell'eliminazione globale dopo il trattamento (da 500 cc. a 950 cc. di acqua eliminati in 4 ore). *Albuminuria*: tracce prima e dopo il trattamento. *Edemi*: assenti allo inizio e alla fine. *Pressione arteriosa e venosa*: scomparsa della lieve ipertensione iniziale (da 145/90-7 a 110/60-6). *Azotemia*: lievemente aumentata all'inizio (0,49 ‰), scende ai limiti normali (0,42 ‰). *Indice itterico*: normale anche all'inizio (6). *Pigmenti biliari-urobilinuria*: assenti inizialmente. *Peso corporeo*: lievissima diminuzione (da Kg. 51,600 a Kg. 50,800). Miglioramento delle condizioni generali, dell'appetito e delle forze.

Caso V. — T. Lucia, di anni 50. Sclerosi renale benigna.

A. P. remota negativa. Da circa un anno: capogiri, dispnea da sforzo, astenia.

Cuore: V. S. lievemente ipertrofico; secondo tono aortico rinforzato; lievi edemi perimalleolari. Dieta mista ipoclorurata. *Effetto diuretico*: scarso e non persistente (da 875 cc. a 1000 cc.). *Cloruri*: eliminazione sia percentuale che globale immodificata (10 ‰, gr. 8). *Albuminuria*: tracce prima, rimane tale. *Pressione art. e ven.*: lieve diminuzione iniziale transitoria dell'arteriosa massima (da 210/90-22 a 190/75-20 poi a 210/90-22). *Azotemia*: normale (0,25 ‰). *Indice itterico*: normale (5). *Pigmenti biliari, urobilinuria*: assenti. Lievissimo miglioramento delle condizioni generali.

Caso VI. — P. Giulia, di anni 55. Sclerosi renale ipertensiva iperazotemica.

In passato nefrite acuta. Da due anni: cefalea, capogiri, dispnea da sforzo, poliuria, nicturia. Cuore lievemente aumentato in tutti i diametri. Dieta idrocarbonata ipoclorurata-

rata. *Effetto diuretico*: nullo. *Cloruri*: nessuna modificazione nella eliminazione di essi (da 6-9 ‰ a 6-10 ‰). *Albuminuria*: invariata (2,50 ‰). *Pressione art. e ven.*: invariata (da 230/120-16 a 230/130-17). *Azotemia*: tendenza all'aumento nonostante forti dosi di estratti (da 0,74 ‰ a 0,97 ‰). *Indice itterico*: normale (6). *Pigmenti biliari-urobilinuria*: assenti. Nessun miglioramento delle condizioni generali.

Caso VII. — M. Maria, di anni 44. Aortite, insufficienza aortica, sclerosi renale, ipertensione, iperazotemia.

In questa malata è stato seguito solo *l'effetto diuretico*: con l'inizio del trattamento si osserva un effetto oligurico piuttosto marcato (da 1700 a 800 cc.), sospeso il trattamento la diuresi aumenta (1200 cc.).

Con la ripresa degli estratti, a dosi medie rispetto al quantitativo di organo (Pernaemon debole cc. 0,50) si nota un lieve effetto diuretico (cc. 2000).

II. — Affezioni epatiche.

Caso I. — D. G. Alfonso, di anni 60. Cirrosi epatica.

3 mesi prima dell'ingresso in O.: emorragie gastro-intestinali, ripetutesi 10 giorni prima dell'ingresso. Pallore intenso, varici sottolinguali, emorroidarie; non ascite nè edemi. Fegato e milza un dito dall'arco, duri. Dieta idrocarbonata, ipoclorurata. *Effetto diuretico*: scarsissimo (da cc. 1100 a cc. 1550). *Cloruri*: aumento dell'eliminazione percentuale (da 10 ‰ a 14 ‰) e globale (da gr. 10 a gr. 21). *Urobilinuria*: prima tracce poi assente. *Pigmenti biliari*: assenti anche prima. *Curva ritmo eliminazione urinaria*: non mostra variazioni notevoli durante il trattamento. *Prova del galattosio* (ingestione di 40 grammi) dopo il trattamento diminuzione dell'eliminazione (da gr. 6,45 a gr. 4,90) rimane tuttavia sempre in limiti patologici. *Curva glicemica*: normale anche prima del trattamento. *Indice itterico*: nessuna modifica (10). *Pressione art. e venosa*: nessuna influenza (110/65-12). *Peso corporeo*: nessuna modifica (51,100-51,400). Cessate le emorragie gastro-intestinali, miglioramento delle condizioni generali, dello stato delle forze, dell'appetito. Dopo 20 giorni dalla cessazione del trattamento nuova ematemesi abbondante.

Caso II. — B. Angelo, di anni 31. Cirrosi epatica.

2 mesi prima dell'ingresso in O.: tumefazione dell'addome, lievi edemi, oliguria, disordini gastro-enterici. Ascite 3 dita sotto l'ombelicale trasversa, fegato all'arco, reticolo venoso. *Effetto diuretico*: incominciato ad ottenere con 2 cc. di Hepracton (da cc. 800 a cc. 1000), aumentato progressivamente ma non proporzionatamente fino a 6 cc. coi quali si ottiene una cifra massima di cc. 1300: quindi l'effetto diuretico diminuisce (cc. 900) e, continuando con alte dosi di estratti (cc. 6 di Hepracton) si giunge ad una diuresi inferiore a quella antecedente alla cura (cc. 500). *Cloruri*: eliminazione persistentemente scarsa (2-3 ‰) prima e dopo la cura. *Urobilinuria*: presente prima e dopo la cura. *Pigmenti biliari* nelle urine: prima tracce poi assenti. *Ritmo di eliminazione urinaria* prima della terapia: curva dimostrante evidente opsiuria; dopo la terapia le curve diventano più accidentate, con tendenza ad incremento dopo i pasti. *Prova della galattosuria* provocata: all'inizio eliminazione normale (gr. 1,77), dopo la terapia valori aumentati senza però raggiungere il patologico (gr. 2,99). *Curva glicemica*: nessun miglioramento. *Indice itterico*: lieve diminuzione (da 17 a 15). *Pressione arteriosa e venosa*: deboli oscillazioni non chiaramente in rapporto alla cura (175/100-17, poi 160/95-20. *Peso corporeo*: aumenta proporzionatamente all'ascite. Miglioramento subiettivo del P., dello stato generale, dell'appetito, della digestione.

Caso III. — A. Federico, di anni 38. Cirrosi epatica.

4 mesi prima dell'ingresso in O.: astenia, anoressia, tumefazione dell'addome, ascite 2 dita sotto l'ombellicale trasversa. Non edemi. *Effetto diuretico*: incominciato ad ottenere con 2 cc. di Epacrina (da cc. 900 a cc. 1750), tale aumento però è indipendente dall'aumento delle dosi. La massima cifra raggiunta è stata cc. 2100. Sospeso il medicamento, la diuresi diminuisce (cc. 1100) ma non va al disotto della cifra iniziale. *Cloruri*: aumento dell'eliminazione percentuale (dal 10 ‰ al 15 ‰) e di quella globale (da 12 a 30). *Urobilinuria*: prima presente poi assente. *Pigmenti biliari* nelle urine: prima tracce poi assenti. *Ritmo eliminazione urinaria*: non mostra alcun netto miglioramento.

Prova della galattosuria provocata: eliminazione all'inizio già patologica (gr. 5,01), dopo la cura subisce un peggioramento (gr. 8,37). *Indice itterico*: molto diminuito (da 20 a 13). *Pressione arteriosa e venosa*: nessuna modifica (100/60-16). *Peso corporeo*: subisce oscillazioni in rapporto all'aumento della diuresi: in definitiva diminuisce lievemente (da Kgr. 51 a Kgr. 50,200). Notevole miglioramento subiettivo e delle condizioni generali.

CASO IV. — B. Ciro, di anni 45. Cirrosi epatica.

5 mesi prima dell'ingresso in O.: anoressia, digestione difficile, ascite, oliguria, edemi pretibiali, emorragie cutanee estese, intensa dispnea. *Effetto diuretico*: piuttosto scarso (da cc. 360 a cc. 840), incominciato ad ottenere con 3 cc. di Pernaemon debole: tale aumento si mantiene per 5 giorni, poi, nonostante l'aumento delle dosi (Pernaemon forte 2 cc.) va decrescendo fino a cifre inferiori a quelle iniziali (cc. 270). *Cloruri*: aumento transitorio dell'eliminazione percentuale (da 2 ‰ a 4 ‰) e globale (da gr. 1,50 a gr. 4). *Urobilinuria*: presente prima e dopo il trattamento. *Pigmenti biliari nelle urine*: presenti anche dopo il trattamento. *Ritmo di eliminazione delle urine*: durante la cura mostra tendenza alla formazione di cuspidi dopo i pasti. *Prova della galattosuria provocata*: prima del trattamento in limiti normali (gr. 1,19), dopo: un lievissimo aumento (gr. 1,38). *Curva glicemica*: nessuna modificazione. *Indice itterico*: immodificato (23). *Pressione arteriosa e venosa*: lieve diminuzione della arteriosa massima (da 170/95-27 a 160/90-26). *Peso corporeo*: lieve diminuzione transitoria (da Kgr. 77 a Kgr. 76). Nessun miglioramento delle condizioni generali.

CASO V. — O.. Giulio, di anni 60. Cirrosi epatica.

Inizio novembre del 1932. Un mese prima dell'ingresso in O.: oliguria, ascite, emorroidi, edemi. *Effetto diuretico*: lieve (da cc. 370 a cc. 700); la diuresi torna ad essere scarsa dopo la sospensione degli estratti. *Urobilinuria*: tracce prima e dopo il trattamento. *Pigmenti biliari* nelle urine: assenti anche prima del trattamento. *Indice itterico*: alto (25), rimane tale. *Pressione arteriosa*: nessuna variante (da 90/65 a 90/60).

CASO VI. — G. Pietro, anni 62. Epatite cronica.

Un mese prima dell'ingresso in O.: numerose emorragie cutanee, ittero, anoressia, astenia, oliguria. Notevole ittero, fegato e milza a tre dita dall'arco costale, scarsi edemi, non ascite. Dieta idrocarbonata, ipoclorurata. *Effetto diuretico*: fugace aumento della diuresi (da cc. 500 a cc. 1035), seguito da oliguria (cc. 290); sospesa la terapia. la diuresi permane scarsa (cc. 300). *Urobilinuria*: da presente allo stato di tracce. *Pigmenti biliari* nelle urine: da presenti allo stato di tracce. *Indice itterico*: molto alto all'inizio (30), lieve diminuzione (25). *Pressione arteriosa e venosa*: nessuna influenza (da 125/90-12 a 120/85-10). *Prove vasculo-ematiche*: ritorno alla norma (prima della terapia: Tempo di coagulazione inizio dopo 10', completo dopo 25'; Tempo di stillicidio: in 6' e 30''; Prova del laccio: fortemente positiva; Prova della fragilità vasale : negativa; dopo la terapia: tempo di coagulazione: inizio dopo 5' completo dopo 15': Tempo di stillicidio: in 3' e 30''; Prova del laccio: lievemente positiva). *Emorragie cutanee*: notevole miglioramento fino alla scomparsa. Notevole miglioramento delle condizioni generali.

CASO VII. — N. Giulio, anni 56. Epatite cronica in soggetto alcoolista.

Due mesi prima dell'ingresso in O.: astenia, ascite, anoressia, ittero. Fegato deborda 2 dita dall'arco, milza 1 dito; modica ascite, gengivorragie. Dieta idrocarbonata, ipoclorurata. *Effetto diuretico*: con dosi deboli (Epacrina 2 cc.), lieve aumento (da cc. 1200 a cc. 1370); un forte effetto diuretico (cc. 1900) si ottiene invece con 6 cc. di Campolon. Tale aumento si mantiene anche nei giorni in cui il medicamento si sospende. Sospesa definitivamente la terapia epatica, la diuresi si mantiene elevata (cc. 2400). *Cloruri*: l'eliminazione percentuale rimane pressocchè invariata (6 ‰ - 8 ‰), aumento invece dell'eliminazione globale (da gr. 6 a gr. 21). *Urobilinuria*: prima assente, poi tracce. *Pigmenti biliari* nelle urine: prima assenti, poi presenti. *Ritmo di eliminazione delle urine*: evidente tendenza al miglioramento, cioè diminuzione della opsiuria con cuspidi dopo i pasti. *Prova della galattosuria provocata*: prova iniziale mostra cifre patologiche (gr. 9,467), dopo la cura lievissimo miglioramento (gr. 9,328), ma sempre in limiti altamente patologici. *Curva glicemica*: non variazioni notevoli col trattamento. *Indice itterico*: invariato (17). *Pressione arteriosa e venosa*: nessuna variazione (115/75-12). *Peso corporeo*: diminuzione parallela all'aumento della diuresi (da Kgr. 61 a Kgr. 59). Miglioramento subiettivo, delle condizioni generali, dello stato delle forze, dell'appetito.

III. — Ipertensione senza lesioni renali.

Caso I. — F. Natalina, anni 35. Ipertensione essenziale. Ipoovarismo. Obesità.

Da 2 anni: mestruazioni scarse, notevole adiposità, cefalea, dispnea. Cuore lievemente aumentato in tutti i diametri. Rinforzo del secondo aortico. Dieta mista ipoclorurata. *Effetto diuretico*: scarsissimo (da cc. 1800 a cc. 2200) anche con dosi forti (cc. 2 di Pernaemon forte). *Cloruri*: lieve aumento della eliminazione percentuale (dal 7 ‰ al 9 ‰) e di quella globale (da gr. 14 a gr. 17). *Prova dell'acqua*: normale all'inizio (eliminati cc. 900), rimane tale (cc. 950). *Azotemia*: normale anche all'inizio (0,28 ‰). *Indice itterico*: normale fin dall'inizio (6). *Pressione arteriosa e venosa*: lieve diminuzione della arteriosa massima (da 260/150-5 a 245/150-5). *Peso corporeo*: lievi oscillazioni durante il trattamento (da Kgr. 94,400 a Kgr. 93,500), dopo la sospensione della terapia nessuna modifica rispetto alla cifra iniziale.

IV. — Cardiaci scompensati.

Caso I. — M. Assunta, anni 35. Insufficienza e stenosi mitralica. Scompenso cardiaco.

Dieci giorni prima dell'ingresso in O.: dispnea, dolore all'emitorace sin., tosse. Cianosi delle mucose visibili e dei pomelli, decubito semiseduto, non edemi, azione cardiaca aritmica e concitata, fegato ad 1 dito dall'arco, dolente; milza nei limiti. Dieta secca idrocarbonata, ipoclorurata. *Effetto diuretico*: la diuresi, scarsa allo inizio (cc. 500), non subisce alcun miglioramento; solo una volta, con 7 cc. di Hepracton, si nota un lieve aumento (cc. 700). *Cloruri*: sin dalla prima iniezione aumento della eliminazione percentuale (dal 6 ‰ al 15 ‰) e globale (da gr. 0,60 a gr. 7,50). *Azotemia*: sempre in limiti normali (0,37 ‰). *Epatomegalia*: aumenta progressivamente. *Indice itterico*: lievemente aumentato all'inizio (14), rimane tale. *Prova della galattosuria provocata*: nettamente patologica all'inizio (gr. 11,57), mostra una debolissima diminuzione della eliminazione alla fine del trattamento (gr. 10,75). *Pressione arteriosa e venosa*: nessuna modificazione (120/60-20). *Peso corporeo*: lento, ma costante aumento (da Kgr. 46 a Kgr. 47,500). Nessun miglioramento delle condizioni generali, dello stato delle forze, dei sintomi cardiaci.

Caso II. — T. Giuseppe, anni 38. Lues. Insufficienza aortica. Scompenso di cuore.

Da 15 giorni prima dell'ingresso in O.: dispnea, astenia, oliguria; decubito semiseduto; edemi perimalleolari; azione cardiaca aritmica e concitata; fegato ad 1 dito dall'arco, dolente. Milza nei limiti. Dieta secca idrocarbonata, ipoclorurata. *Effetto diuretico*: ottenuto con dosi debolissime di estratti (cc. 2 di Epacrina), e cioè da cc. 900 a cc. 2760. Sospesa la terapia, tendenza alla diminuzione della diuresi (cc. 900). Scarso miglioramento delle condizioni generali e dei sintomi cardiaci.

Caso III. — C. Tommaso, anni 62. Lues. Tabes. Insufficienza mitralica e aortica. Scompenso di cuore.

Dispnea a riposo, intensi edemi perimalleolari e sacrali. Fegato a 2 dita dall'arco costale, dolente. Dieta secca idrocarbonata, ipoclorurata. *Effetto diuretico*: la diuresi, aumentata lievemente con la somministrazione iniziale di teobromina (da cc. 430 a cc. 900), con la sospensione di questa e con la somministrazione di estratti epatici (sia a piccole, cc. 2 di Hepracton, che a forti dosi, cc. 2 di Pernaemon forte) non subisce miglioramenti. *Cloruri*: lieve miglioramento transitorio nell'eliminazione percentuale (dal 7 ‰ al 12 ‰) ed in quella globale (da gr. 3,20 a gr. 7,50). *Azotemia*: aumentata all'inizio (0,79 ‰), lieve diminuzione ma sempre in limiti altamente patologici (0,74 ‰). *Epatomegalia*: aumento progressivo. *Indice itterico*: normale all'inizio (15), nessuna modificazione. *Pressione arteriosa e venosa*: lieve diminuzione della arteriosa massima e della venosa (da 160/55-26 a 130/55-22). *Edemi*: nessun accenno alla diminuzione. *Peso corporeo*: aumento graduale (da Kgr. 61 a Kgr. 62,300). Lievissimo miglioramento subiettivo, delle condizioni generali, delle forze.

RISULTATI.

Malattie renali.

1) Gli estratti epatici antianemici adoperati (Epacrina, Campolon, Pernaemon, Hepracton) hanno dimostrato effetti diuretici nelle nefriti, nefrosi, e sclerosi renali.

2) *Nelle sclerosi renali* con ipertensione, iperazotemiche o non, tali effetti sono scarsi e talvolta scarsissimi. In uno di questi casi con modica iperazotemia si constatò, in coincidenza con le prime iniezioni, una cospicua diminuzione della diuresi cessata immediatamente sospendendo il medicamento; ripresa la somministrazione dopo qualche giorno, si ottenne modico aumento della diuresi come negli altri casi.

Effetti incostanti o nulli sulla prova della diluizione, sull'azotemia, e sulla pressione arteriosa e venosa anche con fortissime dosi somministrate per vari giorni.

In nessuno dei casi di sclerosi renale da noi trattati esistevano segni di deficienze epatofunzionali dimostrabili clinicamente o con le ricerche precedentemente accennate (ricerca dei pigmenti biliari nel sangue e nelle urine, curva glicemica, galattosuria).

3) Nelle *nefriti*:

a) In un caso di nefrite acuta settica, fortemente oligurica con edemi e azotemia elevata, senza ipertensione, si ottenne un aumento della diuresi che raggiunse rapidamente il quadruplo della diuresi precedente, mentre nessun effetto si era potuto ottenere con elevate dosi di diuretina. All'aumento della diuresi corrispose diminuzione degli edemi, aumento tanto del tasso percentuale che del quantitativo globale dei cloruri nelle urine delle 24 ore. La diuresi tornava a diminuire sospendendo la somministrazione degli estratti, aumentava di nuovo riprendendo la somministrazione.

Poichè il trattamento fu eseguito in due periodi, gli effetti diuretici, data la tendenza a guarigione della malattia, furono molto più intensi nel secondo periodo, nel quale si raggiunsero anche 1300 cc. e si associò a rapidissimo abbassamento dell'azotemia, fino allora molto elevata, così da raggiungere le cifre normali.

b) In un caso di nefrite in secondo stadio con oliguria e lieve ipertensione, si ottenne aumento della diuresi che cessava sospendendo il medicamento e fu constatato contemporaneamente abbassamento della pressione. Anche qui con l'aumento della diuresi si ebbe aumento della eliminazione dei cloruri. Con la prova dell'acqua si constatò, parallelamente alla cura, un evidente miglioramento della eliminazione globale.

4) Nelle *nefrosi*:

a) In un caso sifilitico con forte albuminuria, cilindruria, scarsi edemi, modica oliguria si ebbe effetto diuretico assai marcato che oltrepassò il doppio della diuresi precedente, diminuzione progressiva del peso corporeo, aumento quantitativo percentuale e globale dei cloruri urinari delle 24 ore: anche qui l'effetto diuretico cessava sospendendo la somministrazione degli estratti, esso era inoltre accompagnato da diminuzione del tasso albuminurico. Anche in questo caso nessun segno di alterata funzione epatica.

La prova dell'acqua non dimostrò variazioni evidenti.

b) In un altro caso di nefrosi lieve, consecutiva a nefrite acuta ipertensiva, si ebbe aumento della diuresi che cessava col cessare della somministrazione del medicamento.

Circa le prove funzionali renali, la prova dell'acqua dette un lievissimo miglioramento della eliminazione globale.

5) Circa *l'andamento della diuresi rispetto alla cura protratta per alcuni giorni e circa i rapporti con le dosi degli estratti iniettati* (computate secondo il quantitativo di organo corrispondente secondo le indicazioni della casa produttrice), è stato notato che, per uguali dosi efficaci, i migliori risultati sono ottenibili nei primi giorni di cura. Le dosi efficaci possono essere basse, elevate ed elevatissime. Raggiunto il massimo effetto diuretico, continuando con la stessa dose optimum, la diuresi oscilla e tende ad abbassarsi, pur mantenendosi più o meno notevolmente al di sopra della diuresi precedente alla cura. Aumentando ancora le dosi, la diuresi o non subisce varianti o aumento ancora ma in modo scarso, e senza netta proporzionalità rispetto allo aumento delle dosi degli estratti. Diminuendo le dosi è possibile mantenere la diuresi ancora più o meno notevolmente abbondante.

Sospendendo gli estratti per alcuni giorni, salvo che la malattia non tenda spontaneamente alla guarigione, la diuresi si abbassa, torna al livello antecedente alla cura e talvolta scende più o meno temporaneamente al di sotto di questa.

Riprendendo dopo alcuni giorni di sosta la somministrazione di estratti, si possono ottenere nuovi aumenti della diuresi corrispondenti presso a poco agli aumenti ottenuti nei primi giorni del periodo di cura precedente, e molto più elevati se si tratti di affezioni renali non stazionarie ma tendenti a guarigioni.

6) Quanto alla *tossicità eventuale* degli estratti iniettati anche a forti dosi ed in modo continuativo per vari giorni, nessun sintomo venne osservato in questi malati da poter essere interpretato come tossico e inerente alla cura.

II. — Malattie epatiche.

1) I casi trattati furono in gran parte epatiti croniche con fegato grosso o con fegato atrofico, con o senza edemi ed ascite, con o senza emorragie, o altri sintomi di insufficienza epatica.

In quasi tutte le osservazioni, i preparati adottati diedero effetto diuretico più o meno notevole; in un solo caso con oliguria e con lieve grado di iperazotemia, con scarsi edemi e senza ascite, si ebbe accentuazione della oliguria che si protrasse per vari giorni anche dopo la cessazione della cura.

2) In casi di *epatite cronica senza sintomi marcati di ritenzione idrica*, con diuresi subnormale o normale, si ottennero generalmente risultati scarsi rispetto alla diuresi, anche con tentativi ripetuti di cura con forti dosi.

In un caso tuttavia con grosso fegato, ittero, deperimento, tendenza al sonno, si ottenne marcato aumento delle urine delle 24 ore, diminuzione del peso corporeo, aumento della eliminazione dei cloruri e notevole miglioramento dello stato generale.

Un altro caso (quello già citato nel precedente paragrafo a proposito dell'effetto oligurico) che oltre ai caratteri clinici ivi accennati presentava ittero, estesissime emorragie cutanee e prove vasculo-ematiche intensamente

positive, non ostante l'effetto oligurico già riferito, si ebbe uno spiccato miglioramento di tutti gli altri sintomi di insufficienza epatica: diminuzione dell'ittero, cessazione delle emorragie cutanee, ritorno alla norma delle prove vasculo-ematiche, miglioramento dello stato generale.

In un altro caso ancora senza edemi e ascite, con emorragie gastro-intestinali da varici gastro-esofagee (dimostrate, le varici esofagee, radiologicamente) senza sintomi di insufficienza epatica si ebbe scarsissimo effetto diuretico, e tuttavia marcato miglioramento dello stato generale, delle condizioni subbiettive, cessazione delle emorragie, le quali però si riaffacciarono ad un mese di distanza dalla cura.

Effetti pressochè nulli si ebbero, in tutti i casi contemplati in questo paragrafo, sulla pressione arteriosa e venosa.

Sulla opsiuria fu possibile constatare solo talvolta qualche miglioramento con tendenza ad aumento della eliminazione urinaria nei periodi postprandiali. La curva glicemica e la prova del galattosio non subirono in genere miglioramenti degni di nota.

3) In casi di *epatite con ascite*, edemi ed eventualmente ittero — tutti casi piuttosto inveterati — si ebbero effetti diuretici in prevalenza cospicui, in taluni casi scarsi. Scarsa influenza sull'andamento del peso corporeo e quindi sul decorso degli edemi e dell'ascite.

In qualche caso accenni a miglioramenti della opsiuria.

Nessun effetto degno di nota sulla curva glicemica e prova del galattosio. Effetti pressochè nulli sulla pressione arteriosa e venosa.

In quasi tutti i casi miglioramento temporaneo dello stato generale, delle forze, della digestione, e talora anche miglioramento più o meno evidente dell'ittero della cute e del sangue.

4) I caratteri *dell'andamento della diuresi durante la cura protratta per alcuni giorni ed i rapporti con le dosi di estratti iniettate*, sono presso a poco corrispondenti a quanto è stato detto per le affezioni renali, con la differenza che talvolta anche dopo la sospensione del medicamento può mantenersi un notevole effetto diuretico.

5) Circa eventuali *effetti tossici* in un caso soltanto con epatite cronica luetica e sclerosi renale, caso che non figura nella casistica perchè non fu potuto seguire con la necessaria accuratezza, si ebbero dopo vari giorni di dosi elevate di estratti insonnia, febbre (38°,5) stato di irrequietezza; sintomi tutti di breve durata dopo cessata la somministrazione del medicamento.

III. — Ipertensione senza lesioni renali.

In un caso di ipertensione in una giovane donna con sintomi di deficienza ovarica e notevole grado di obesità, si ottenne con forti dosi di estratti un modico abbassamento della pressione arteriosa massima.

IV. — Malattie cardiache scompensate.

Tanto negli scompensi del cuore destro che in quelli del cuore sinistro con o senza marcata stasi epatica ed ittero, gli effetti diuretici anche di dosi elevate furono incostanti e in genere scarsi.

In qualche caso l'effetto diuretico fu ottenuto anche con dosi deboli. Non si ebbero effetti degni di rilievo sullo stato generale dei pazienti, sulla

pressione arteriosa o venosa, nè su altri sintomi di scompenso quali l'affanno, l'asma cardiaco, e l'angina di petto.

Temporanei miglioramenti si poterono osservare talvolta nella eliminazione dei cloruri; nella curva glicemica e nella galattosuria, quando queste erano state constatate patologiche, nessuna variante.

COMMENTO.

Da quanto sopra, è chiaramente dimostrato che gli estratti epatici preparati a scopo antianemico adoperati nel presente lavoro (Epacrina Maestretti, Pernaemon Degewop, Hepracton Merck, Campolon Bayer) somministrati per via sottocutanea, posseggono un'azione diuretica constatabile in epatiti croniche, cirrosi, e ancora meglio, secondo la casistica di questo lavoro, nelle malattie renali, non solo nefrosi, ma anche in taluni casi di nefrite in primo o secondo stadio. Nelle affezioni cardiache con scompenso del cuore destro o sinistro gli effetti sono scarsi ed incostanti.

Raramente può essere constatabile un'azione oligurica che d'altronde, per quanto a noi risulta, può essere eliminata nello spazio di pochi giorni dopo la sospensione del medicamento, ed eventuaumente sostituita da una contraria azione diuretica per una nuova somministrazione.

Questi dati corrispondono in parte notevole a quelli descritti dai precedenti Autori con l'impiego della dieta di fegato o di estratti epatici non antianemici, con l'aggiunta importante dei buoni risultati constatati in queste ricerche anche in processi nefritici in primo e secondo stadio.

Questi ultimi risultati incoraggiano ad ulteriori saggi di controllo in quest'ordine di malattie, da eseguirsi con quella prudenza che viene dettata da quanto si è detto circa gli eventuali effetti oligurici dell'epatoterapia, e diminuiscono il valore della controindicazione di questa, affermata da molti testi, nelle anemie in malati di nefrite.

Circa l'andamento della diuresi durante la cura più o meno protratta, esso è stato dettagliatamente tracciato nel paragrafo 5 dei risultati riassunti per le malattie renali, e vale anche per le altre malattie.

Circa l'importanza della concentrazione dei preparati adottati e delle dosi globali di organo iniettate, si può dire che in vari casi da noi trattati si sono visti effetti pressochè uguali tanto iniettando modeste dosi di organo in preparati poco concentrati (Epacrina), quanto iniettando dosi altissime con preparati molto concentrati; non sempre però, e in parecchi altri malati invece renali ed epatici, si è potuto constatare inizio dell'effetto diuretico o il massimo di questo solo con dosi elevate o elevatissime in preparati concentrati (Campolon, Pernaemon, Hepracton).

Da ciò si deduce che se buoni effetti sulla diuresi possono ottenersi anche con quantitativi di estratti corrispondenti a modeste dosi di organo, non si deve rinunciare, in caso di mancato successo, alle dosi più alte.

Volendo cercare di discutere le ragioni di tali discordanze, forse del tutto apparenti, è da tenere presente la scarsità delle nostre attuali conoscenze chimico-biologiche e sulla qualità dei principi, capaci comunque di azionare o inibire la diuresi, contenuti negli estratti epatici del commercio, insieme alla mancanza di metodi adeguati per un congruo dosaggio di tali principi: tanto più che il contenuto di questi nel tessuto epatico, come quello di altre sostan-

ze e di altri principi attivi, devesi ritenere soggetto a grandi variabilità in rapporto ai vari animali adoperati per il prelevamento dell'organo, e particolarmente in rapporto al momento funzionale nel quale l'organo venne prelevato. Per ciò che riguarda in particolare gli estratti epatici concentrati attualmente in commercio (estratti antianemici) è da osservare che, ammesso anche che essi contengano il principio o i principi diuretici in quantità più o meno proporzionale alla concentrazione, essi stessi contengono altri principi e sostanze delle quali si è detto in precedenza e che in vario modo tendono a spostare in senso negativo la risultante azione diuretica dei singoli preparati.

È infine probabile che dinanzi all'azione di questi vari principi (tra i quali esiste per esempio l'istamina e i suoi derivati) e quindi rispetto all'azione diuretica risultante, giuochi un ruolo importante l'individualità neuro-endocrina dei vari soggetti.

Deve poi considerarsi il meccanismo o i meccanismi dell'azione diuretica degli estratti di fegato.

Il meccanismo extrarenale interstiziale con la regolazione albumino-globuline del plasma sanguigno, comprovato dalle ricerche dirette di Langeran e collaboratori sembra oggi il più sicuro, esso si accorda razionalmente col complesso delle funzioni epatiche regolatrici del metabolismo generale.

Ma è da domandarsi se questo modo di azione sia il solo. Il miglioramento della curva della diuresi talora constatato in questo lavoro in taluni casi di epatite con evidente opsiuria, la scomparsa rapida di asciti cirrotiche iniziali descritte da parecchi Autori, pone il quesito se non intervenga anche un miglioramento della circolazione intraepatica, come per eventuale adattamento del meccanismo epatico autoregolatore della circolazione locale (dilatazione dello sfintere delle sopraepatiche?) con efficacia notevole in periodi iniziali di cirrosi a lesioni intraepatiche poco avanzate, con scarsa o nulla efficacia nei periodi ulterori. L'andamento della pressione arteriosa e venosa, nei casi di questo lavoro, non dimostra alcuna riprova per il suaccennato meccanismo; ci ripromettiamo tuttavia di riprendere lo studio di questo particolare problema con saggi più sistematici e in casi più adatti, cioè meno inveterati.

Il buon risultato inoltre ottenuto nei nostri casi di nefrite e specialmente in un caso di nefrite acuta fortemente oligurica, a lato delle ricerche sperimentali già sopra ricordate di Moronyi e Voit, di Glausach e Molitor, induce a domandarsi se, almeno in casi di nefriti acute, gli estratti di fegato non possano esplicare anche un'azione diretta sul rene o almeno sulla circolazione di questo organo.

Ciò posto, l'effetto diuretico constatabile mediante la somministrazione di estratti epatici più o meno concentrati e a dosi più o meno forti, deve essere ritenuto il risultato della somma algebrica di numerosi coefficienti riguardanti la reattività, nelle varie malattie, di quei meccanismi sui quali hanno presa il principio o i principi diuretici, la potenzialità e la concentrazione di questi, ancora lungi dai potersi valutare convenientemente cioè biologicamente, la potenzialità e concentrazione degli altri principi capaci di ostacolare in qualunque modo la diuresi, ricordando ancora che i suddetti coefficienti possono assumere valore diverso in rapporto anche alle varie individualità neuro-endocrine.

Il risultato di questa somma algebrica è nella maggioranza dei casi positivo, e, per quanto è stato osservato in questo studio, specialmente nei malati renali, l'azione diuretica può svolgersi anche indipendentemente dall'esistenza di difetti epatofunzionali svelabili clinicamente o con ricerche fisiopatologiche sussidiarie (ricerca dell'indice itterico e dei pigmenti biliari nel sangue, dei pigmenti biliari nelle urine, curva glicemica, prova della galattosuria, ecc.).

Risulta dunque ben comprensibile come i risultati ottenuti con l'epatoterapia nei riguardi della diuresi in queste ricerche e in quelle di precedenti Autori, non siano inquadrabili entro regole più o meno semplici e possono presentare discordanze più o meno paradossali nelle varie malattie, nei vari soggetti, nei vari preparati, e nelle varie dosi, discordanze che diminuiranno parallelamente al migliorare del rendimento diuretico degli estratti, per tecniche di preparazione particolarmente adattate a tali scopi terapeutici e per la possibilità di misurare convenientemente i principi attivi contenuti.

Ai progressi in questo campo di studi e di tecnica chimico-biologica per la preparazione di estratti epatici, concentrati, diuretici, sono da annettere fondate speranze per l'avvenire di questa speciale opoterapia.

Circa gli effetti dei preparati epatici da noi adoperati a forte concentrazione sugli altri sintomi di insufficenza epatica, essi corrispondono a quelli ottenuti dai precedenti Autori con altri preparati di fegato a minor concentrazione. Può osservarsi miglioramento dell'ittero della cute e del sangue; quanto alle emorragie è da distinguere le piccole emorragie mucose e le emorragie cutanee, dalle grandi emorragie da varici gastriche o esofagee. Tanto le une che le altre hanno tendenza a migliorare o a cessare con la suddetta epatoterapia; questa però non vale ad impedire la tendenza a recidivare delle grandi emorragie da varici.

Le prove vasculo-sanguigne (prova del laccio, del martello, della sanguinazione, ecc.) spesso migliorano rapidamente e raggiungono reperti normali.

Effetti pressochè costanti, benchè temporanei, sono il miglioramento subiettivo delle condizioni generali, dello stato delle forze, della sonnolenza, e dell'appetito.

Rari ed incostanti effetti sono stati riscontrati nella prova della galattosuria e della curva glicemica, qualche volta si è visto peggiorare l'esito di queste nonostante la cura intensa e protratta per vari giorni e nonostante anche il miglioramento dei sintomi clinici di insufficienza epatica.

Circa la pressione arteriosa e venosa si è già detto che negli epatici non sono stati riscontrati, nelle presenti ricerche, miglioramenti degni di rilievo; in un malato renale nefritico al secondo stadio si vide rapidamente e durevolmente scomparire una modica ipertensione in coincidenza col miglioramento della diuresi e della eliminazione dei cloruri; negli ipertesi con sclerosi renali e nei cardiaci scompensati nessun effetto notevole, modico effetto fu raggiunto per qualche giorno in una ipertensione senza sclerosi renale in soggetto obeso e ipoovarico.

RIASSUNTO.

Mediante la epatoterapia con iniezioni di estratti antianemici più o meno intensamente concentrati (*Epacrina Maestretti; Pernaemon Degewop; Hepracton Merck; Campolon Bayer*) è possibile ottenere:

a) nelle affezioni renali: Nefrosi e nefriti al primo e secondo stadio, marcati effetti diuretici, aumento della eliminazione dei cloruri, diminuzione degli edemi e del peso corporeo, eventuale abbassamento della pressione sanguigna e della cifra della azotemia, eventuale miglioramento della eliminazione globale dell'acqua alla prova della diluizione. Tutto ciò anche senza concomitanti eventuali turbe epatofunzionali.

Nelle nefriti croniche o sclerosi renali, non effetti degni di nota sulla diuresi, azotemia e pressione arteriosa;

b) nelle epatiti croniche che si accompagnano a ritenzione idrica e si trovano in stadi non avanzati, può aversi marcato aumento della diuresi e talora della eliminazione dei cloruri; negli altri casi risultati in linea generale più scarsi.

Nessuna influenza evidente sul decorso degli edemi ed asciti specialmente in casi piuttosto avanzati.

Assai frequente il miglioramento dello stato generale, delle condizioni subiettive, della digestione, della sonnolenza e delle emorragie, miglioramento più durevole per le piccole emorragie mucose e per le emorragie cutanee con miglioramento o ripristino alla norma delle prove vasculo-ematiche, poco durevole per le emorragie da varici gastro-esofagee.

Talora miglioramento della opsiuria, dell'ittero della cute e del sangue; nessuna influenza netta sulla pressione arteriosa e venosa, sull'andamento della curva glicemica e della prova del galattosio;

c) in un caso di ipertensione senza lesioni renali, con ipoovarismo e obesità, diminuzione modica della pressione arteriosa;

d) nelle affezioni cardiache scarsi ed incostanti effetti sulla diuresi. Non effetti degni di nota sulla stato generale, sui sintomi cardiaci e tutto ciò anche per concomitanti turbe epatofunzionali da stasi circolatoria;

e) inizio degli effetti diuretici e il massimo di questi può ottenersi talora con dosi relativamente scarse, talora invece soltanto con dosi elevate (computate secondo il quantitativo di organo corrispondente).

Con eguali « dosi optimum » l'effetto è maggiore nei primi giorni della cura che in quelli successivi. Continuando con le stesse dosi, la diuresi oscilla e tende a diminuire; aumentando le dosi possono ottenersi ulteriori aumenti, ma in genere scarsi e non proporzionali all'accrescimento delle dosi; diminuendo queste ultime non oltre certi limiti, si può mantenere un notevole grado di effetto diuretico: sospendendo il medicamento si ha in genere cessazione, talora solo diminuzione dell'effetto diuretico (affezioni renali o epatiche in via di miglioramento).

In qualche caso modico e fugace effetto oligurico segue alla sospensione del medicamento;

f) rari effetti oligurici al principio o nel decorso della cura;

g) rarissimi effetti tossici anche per dosi elevate e protratte per vari giorni;

h) è discusso il meccanismo dell'azione diuretica che è ritenuto prevalentemente in rapporto ad azione extrarenale specialmente interstiziale, pur riconoscendo doversi tenere presente anche la possibilità di azione diretta sui reni o sulla loro circolazione nonchè sui mezzi autoregolatori della circolazione epatica. Sono inoltre pure in esame le varie cause, inerenti ai preparati e ai pazienti, atte ad influire sugli effetti diuretici e sui rapporti di questi con le dosi di organo iniettate.

BIBLIOGRAFIA.

Bauer. W. Kl. W., 1930, n. 40.

Castle e Bowie. *A domestic Liver Extract for use in Pernicious Anemia.* J. of Am. M. Assoc., giugno 1929.

Corelli. *Eziologia e Terapia delle agranulocitosi.* Haematologica, 1934, vol. XV, fasc. VIII.

Daniel. *Rôle du foie dans le maintenement de la pression artérielle et dans ses variations. Essai d'un traitement pathogénique de l'hypertesion artérielle.* Giornale di Clinica Medica, t. XIV, n. 14, ott. 1933.

Flipse. *Liver extract in Hypertension.* Florida Med. Assoc. Journal, ott. 1927.

Id. Brit. Med. Journal, vol. 498, 1928.

Glausach S. - Molitor H. *Die Diurese fordernde Wirkung von Leberextract bei nierneninsuffizienten Hunden.* W. Kl. W., 1929, n. 45.

Grosmann M. Ibid., n. 10, 1928.

Id. *Ein neues Gebiet der Lebertherapie. Die genuine Lipoidnephrose.* Ibid., n. 13, 1928.

Heinsen. *Chemische Untersuchungen an Leberpraparaten des Handels auf Kreislaufwirksame Substanzen.* Ibid., 1933, n. 44, p. 1722.

Heinsen H. A. - Wolf H. Y. *L'influsso di sostanze organiche sulla pressione sanguigna dell'uomo. L'effetto di preparati epatici (Compolon, Pernaemon, ecc.) per somministrazione endovenosa.* Ibid., 1934, n. 14.

Hueber. *Beitrag zur diuretischen Wirkung injizierbaren Leberpraparate.* Mediz. Klin., pag. 1239, 1932.

Introzzi. *La terapia epatica e sue applicazioni.* Edizione Cappelli, 1929.

Lampe. Arch. f. Exp. Pathol. u. Pharmakol., 1926, vol. 119, fasc. 1-2, pag. 73.

Id. *Effect of Liver Extracts on Diurese* Ibid., 1927, Bd. 119.

Langeron L., Paget M., Ledien J. *Extraits endocriniens, composition du sang, diurèse, et insuffisance rénale.* Presse Médicale, 1934, pag. 17.

Maranon J. G., Collaro J. M. *L'action des extraits hépatiques sur la cholestérinemie et l'elimination de la cholestérine par la bile.* Revue Médico-Chir. des mal. du foie, du pancreas, et de la rate, t. IX, mai-juin 1934.

Mattei Ch., Gregons F., Blacas A., Fraisse F. *Action thérapeutique des extraits hépatiques par voie hypodermique dans les délires aigus toxi-infectieux.* Archiv. de Médécine Générale et Coloniale, 1934, t. III, n. 1.

Miller H., Martinez D. B. Am. Journ. Obst. a. Gyn., aug. 1927.

Moronyi-Voit. *Contributo al meccanismo di azione del diuretico ormone epatico.* Archiv. f. Exper. Path. und Pharmac., 1933, Band 173.

Perrin M. *Extrait du Redueil des Discussions et Comunications présentées au Congrès de l'Insuffisance rénale.* Evian, 1933.

Porges O. *Heilung der genuinen Lipoidnephrose durch Leberdiät.* W. Kl. W., 1927, pag. 1640.

Ralph-Mayer. Journal of Am. M. Ass., 1926, 177, n. 5, pag. 311.

Rohacek. *Nefrosi trattata con estratti epatici.* Ztrbl. f. im. Medizin, aprile 1929.

Saxl-Donath. Klin. Woch., n. 27, 1927.

Villaret M., Justin L., Bezançon, M.me et N. H. Desoille. *Remarques cliniques sur l'opothérapie hépatique.* Annales de Médecine, juillet 1933, pag. 136.

Villaret, Justin, Besançon, Desoille. *L'opothérapie hépatique.* Le Journal Médical Français, maj 1934, pag. 177.

Villaret M. *L'intervention physiologique et pathologique du foie dans la diurèse.* Presse Médicale, 1934, pag. 1529.

Id. *L'opothérapie hépatique. Etat actuel de la question.* Revue Médico-Chirurgicale des maladies du foie, du pancreas et de la rate, t. VIII, maj-juin 1933.

West-Nichols. *Liver fractions in Pernicioses Anemia.* J. of Am. M. Assoc., 1928, n. 12, pag. 67.

Roma, 1936 - Stab. Tip. Armani di M. Courrier C. Frugoni, dir. - A. Pozzi, resp.

Anno XLIII Roma, 1° Giugno 1936 - XIV Num. 6.

"IL POLICLINICO"

SEZIONE MEDICA
fondata da GUIDO BACCELLI
diretta dal prof. CESARE FRUGONI
Clinico Medico di Roma.

SOMMARIO

LAVORI ORIGINALI

I.

Istituto di Clinica Medica Generale della R. Università di Roma
Direttore: Prof. C. Frugoni.

La mielosi aleucemica megacariocitaria.

Dott. Virgilio Chini, aiuto e docente.

In questi ultimi anni si è inteso da parte di alcuni autori francesi di individuare una nuova sindrome emopatica indicata col nome di « mielosi aleucemica megacariocitaria ». Non è che si tratti di una forma veramente « nuova » nel senso di una malattia sino ad ora non conosciuta, in quanto già esistevano sparse nella letteratura osservazioni singole anche ottimamente studiate che ripetono pienamente il quadro delle osservazioni recenti. L'opera degli autori francesi è consistita in ciò che si è cercato, sulla base di nuova casistica, di raggruppare tutte queste varie osservazioni entro i confini di un nuovo gruppo e di avere assegnato ad esse un nome corrispondente alle caratteristiche fondamentali del quadro ematologico ed anatomopatologico. Opera tuttavia non indifferente, data, non fosse altro, la grande oscurità che tuttora avvolge il capitolo delle mielosi aleucemiche, ed anche perchè è stato possibile un confronto con alcuni quadri che possono essere ottenuti sperimentalmente, il che anche nel terreno difficile delle emopatie sistemiche è elemento di grande valore per poter definire i limiti di una forma morbosa e classificarla. Con tutto ciò si è forse lontani da una precisazione definitiva, donde la necessità di procedere con cautela all'accettazione pura e semplice di nuove forme morbose ematologiche, dove eccessive suddivisioni ed individualizzazioni portano forse elementi di maggior confusione che non di chiarezza.

Comunque il terreno oltremodo mal definito in cui viene attualmente a trovarsi il gruppo delle mielosi aleucemiche costituisce elemento per una

presa in considerazione delle nuove vedute. E ciò credo tanto più opportuno in quanto, mentre in Francia l'ammissione della nuova forma sembra già godere buon credito, tra noi non ne è stata tuttora fatta una trattazione ex professo. L'osservazione di un caso che sotto certi punti di vista si avvicinava grandemente al quadro della mielosi aleucemica megacariocitaria mi ha permesso di vedere un po' da vicino la casistica in argomento: dal che mi sono anche fatta l'idea che sia forse tuttora precoce poter parlare senz'altro di una « nuova entità morbosa » o che per lo meno, poichè talune osservazioni sembrano veramente suggestive, occorra attendere l'apporto di nuove e più numerose osservazioni prima di arrivare al riguardo ad una conclusione definitiva. Io cercherò in questa nota di mettere in evidenza, sulla base dei fatti sino ad ora a nostra disposizione, il fondamento su cui appoggia questa mia affermazione. È necessario pertanto in un primo tempo procedere attraverso un'analisi piuttosto minuta dei fatti.

Nel 1932 Favre, Croizat e Guichard (1), sulla base di due osservazioni, isolavano una nuova sindrome che veniva chiamata, in una nota preventiva, « sindrome epato-splenica con reticolo-mielosi aleucemica megacariocitaria »; il lavoro in estenso usciva nel 1934 e la nuova forma veniva senz'altro indicata come « mielosi aleucemica megacariocitaria » (2). Si tratta, in una parola, di una sindrome splenomegalica, con assenza di quadro leucemico nel sangue circolante, con metaplasia mieloide della milza; il fatto caratteristico è costituito da una particolare ricchezza in megacariociti nei focolai di metaplasia splenica mieloide.

L'importanza sempre maggiore che assume lo studio del sistema megacariocitario e la tendenza a creare un capitolo di « patologia personale » di questo terzo sistema cellulare midollare, sono elementi che, secondo Favre e collaboratori, devono indirizzare nel considerare a sè forme di questo genere. Come ho ricordato, anche altre osservazioni precedenti a quelle degli Autori francesi presentano le caratteristiche fondamentali della forma, sicchè parve opportuno riunirle in un unico gruppo.

La casistica clinica.

1) I caso di Favre, Croizat e Guichard (1932: mielosi aleucemica megacariocitaria).

Donna con epatosplenomegalia di natura oscura, con stato generale per lungo tempo ben conservato, con quadro ematologico rosso e bianco ripetutamente e completamente normale, a parte una leggera polinucleosi. Solo in fase terminale si assiste a poussée leucocitosica (20.000 gl. b.) con netta reazione mielocitaria nel sangue circolante. Fu praticata la splenectomia; tre giorni dopo l'intervento, exitus.

All'autopsia (a parte la milza grandemente aumentata di volume), fegato grosso e assenza di evidente compromissione linfoghiandolare (un ganglio in vicinanza del fegato fu asportato per esame istologico).

Istologicamente, milza, fegato e linfoghiandola presentano alterazioni di ordine analogo. La milza presenta aspetto omogeneo con notevole diminuzione e riduzione dei corpuscoli di Malpighi; la polpa splenica presenta una intensa *metaplasia mieloide* con rari elementi nucleati della serie rossa e con netta prevalenza degli elementi della serie bianca e con particolare abbondanza di *megacariociti* sia isolati sia raccolti in gruppi di quattro o cinque elementi, specie presenti nei seni della polpa che sono dilatati e a pareti compromesse; notevole proliferazione reticolo-endoteliale. La metaplasia mieloide non è così estesa come nelle comuni milze leucemiche data la notevole iperplasia reticolo-endoteliale.

Fegato: parziale trasformazione mieloide con iperplasia degli elementi reticolo-endoteliali e ricchezza in megacariociti (anche cinque elementi nel medesimo campo d'immersione). Anche la linfoghiandola asportata è in trasformazione mieloide e i megacariociti vi sono pure abbondanti: vi è anche presenza di zone di necrosi tubercolare con cellule tipo Langhans. Non è stato fatto un esame del midollo osseo.

2) II caso id. id. (osservazioni di Langeron, 1930). (Mielosi aleucemica megacariocitaria).

Donna di 55 a. ipertesa; lieve deperimento; nel dicembre 1930, splenomegalia, fegato ingrossato, lieve subittero alle sclere, non linfoghiandole, non febbre. Gl. rossi 3.500.000, v. gl. 1, anisocitosi e polocromatofilia; numerosi globuli rossi nucleati; gl. bianchi 7200, formula del tutto normale. Un anno dopo la milza è aumentata di volume: più spiccata anemia (gl. rossi 2.490.000, v. gl. 1,8), numerosi globuli rossi nucleati e numerosi « hématoblastes » (= megaloblasti); gl. bianchi 8400, discreta linfo- e monocitosi (= 35 % e 27 %). Non viene praticata la puntura splenica. Splenectomia (peso 1,600 gr.); tre mesi dopo la splenectomia: gl. rossi 2.010.000, v. gl. 1,99, gl. bianchi 30.000 (gr. neutr. 80,82, eos. 3,0, linf.-monociti 15,16, grandi mononucleari 2,2).

Istologicamente la milza presentava uno « stato di *reviviscenza mieloide parziale* » con prevalenza di globuli rossi nucleati, di mielociti eosinofili e specialmente di *megacariociti*: comunque *l'aspetto della milza « non è per niente quello della milza leucemica »*. Anche nel *fegato* è presente una reazione mieloide con numerosi *megacariociti* (pezzo di organo prelevato per biopsia durante l'intervento sulla milza).

Manca l'esame del midollo osseo.

A queste due osservazioni Favre e collaboratori aggiungono altri sette casi ricavati dalla letteratura e avvicinabili al quadro da loro descritto; ma qualche altro caso può essere ritrovato qua là; io ne ho raggruppato in tutto circa una ventina; con questo non ho la pretesa di essere completo in quanto qualche osservazione mi può essere sfuggita.

3) Caso di Nauwerk e Moritz (3) (1905) (mielosi aleucemica osteo-sclerotica).

Donna di 37 anni; ammalata da due anni; spleno-epatomegalia. Hb 60 %; gl. rossi 3.700.000; gl. bianchi 7000 (successivamente 11.000); poichilocitosi, microcitosi, presenza di notevole quantità di eritroblasti (7 %) e anche di megaloblasti (1 %); mielociti neutrofili 5 %, rari mielociti eosinofili. Splenectomia (milza gr. 2020); dopo l'intervento reazione eritroblastica (46 %), ma non mieloide; anzi, i mielociti circolanti diminuiscono (1 %); dopo 10 giorni, complicazione broncopolmonare e morte. Istologicamente la *milza* presenta intensi focolai di eritropoiesi (normoblastica e megaloblastica), parziale metaplasia mieloide a focolai, notevole quantità di megacariociti; fegato (gr. 2200) con focolai mieloidi e megacariociti nei capillari; midollo osseo in parte mieloide, con relativa abbondanza di megaloblasti, e scarsezza di megacariociti; linfoghiandole in parziale metaplasia mieloide con abbondanti megacariociti. Osteosclerosi diffusa.

4) Caso di Hirschfeld (4) (III oss.) (mielosi aleucemica).

Uomo di 45 a. In seguito a trauma comparvero dolori all'ipocondrio sinistro; fu sospettata la presenza di un carcinoma gastrico; splenomegalia ed epatomegalia; modica compartecipazione linfoghiandolare e ascite. Gl. r. 4.800.000; gl. bianchi 20.600: dopo poco, 8300; linfociti 40, granulociti 60; (l'A. non potè però osservare personalmente i preparati di sangue).

Viene diagnosticato morbo di Banti e si pratica splenectomia. (Kg. 3,300); morte nello stesso giorno. I reperti istologici riguardano la milza e le linfoghiandole ed una massa tumorale intestinale (il midollo osseo non venne osservato nemmeno macroscopicamente); trasformazione mieloide in tutti i tessuti studiati, compresa la massa tumorale, con ricchezza di megacariociti.

5) Caso di Firket e Campos (5) (1921).

Uomo di 40 a.; da qualche anno lavoratore in un'officina dove respirava quotidianamente vapori di benzolo: inizio brusco di malattia, astenia, pallore, edemi: gl. rossi

1.272.000, Hb 17 %, gl. bianchi 4200, aniso- e poichilocitosi; gr. neutr. 48, mielociti 2,5, rari normoblasti, assenza di piastrine. All'autopsia aplasia completa del midollo delle ossa lunghe che è totalmente grasso; focolai *mieloidi nel fegato e nella milza* con ricchezza di mielociti e di eritroblasti ma particolarmente di *megacariociti;* qualche megacariocita è presente anche nel *polmone.*

6) I caso di Cesa Bianchi (6) (1921) (Splenomegalia mieloide aleucemica).

Donna di 50 a.; da tre anni splenomegalia; un anno e mezzo dall'inizio la milza è ingrossata, indolente, dura, oltrepassa l'arco costale di tre dita trasverse; il fegato è pure ingrossato; non sono compromesse le linfoghiandole. Gl. r. 4.000.000; Hb 65; V. g. 0.8; Gl. bianchi 3800; neutr. 45, eos. 1, linf. 40, grandi mononucleari 6, forme di passaggio 8; assenza di mielociti e di globuli rossi nucleati; la milza aumenta ancora di volume: i gl. bianchi salgono a 11.800, la formula rimane pressochè immodificata. A distanza di tre anni dall'inizio, viene praticata splenectomia; dopo quattro giorni, morte. Non fu potuta praticare l'autopsia. La milza pesa 1520 gr., è di aspetto rosso carico; strisci di milza mostrano abbondanza di elementi della serie mieloide, specie di mielociti, di globuli rossi nucleati, ma sopratutto di megacariociti. Istologicamente vi è trasformazione mieloide massiva; follicoli atrofici, abbondanti focolai eritroblastici e numerosi megacariociti i quali « dominano, per così dire, la situazione » e che in qualche punto « danno l'impressione di costituire da soli il tessuto patologico ». Nessun fatto di fibrosi; il reticolo è assai delicato e circonda i nidi eritroblastici e i megacariociti isolati; l'infiltrazione mieloide ha invaso l'endotelio delle pareti delle piccole vene. Due piccoli gangli linfatici in vicinanza dell'ilo della milza sono normali. In alcuni focolai eritroblastici sono presenti anche rari megaloblasti.

7) II caso di Cesa Bianchi (7) (1922) (mielosi aleucemica in soggetto luetico).

Donna di 60 a.: da un anno debolezza e pallore: epatosplenomegalia: la milza arriva all'ombellicale trasversa, liscia, dura, poco dolente; gl. rossi 2.200.000, Hb 45, con anisocitosi e qualche normoblasto in circolo, gl bianchi 17.000, è presente « qualche raro elemento immaturo circolante, sia della serie granulocitica che linfocitica ».

La sintomatologia è complicata da una meso-endoflebite della cava ascendente di natura luetica (R. W. fortemente positiva): un trattamento arsenobenzolico non modifica il quadro emopatico e si ha invece leucopenia. L'ultimo esame del sangue, qualche giorno prima della morte, dà: Hb 25, gl. rossi 1.800.000, con numerosi poichilociti, ma senza emazie nucleate; gl. bianchi 2240; neutr. 46, linf. 45, metamielociti 1, prolinfociti 8. Autopsia: endo-mesoflebite obliterante della cava ascendente; milza congesta, pesa oltre 1 Kg., di color rosso vinoso con totale e completa trasformazione mieloide, con grande prevalenza di elementi della serie bianca, a differenza del caso precedente in cui il processo eritroblastico era in alcuni punti di fenomeno essenziale della lesione splenica: presenza di « molti megacariociti » (« ma in numero senza confronto inferiore » di quello del caso illustrato l'anno prima). Fegato con focolai mieloidi; compartecipazione al processo delle pareti vascolari sia nel fegato che nella milza; linfoghiandole normali; midollo osseo diafisario rosso e attivamente funzionante.

8) Caso di Villa (8) (1927) (splenomegalia mieloide aleucemica).

Donna di 31 a. Da 8 anni splenomegalia, senza particolare compromissione dello stato generale per diverso tempo; poi anemia ed astenia; la milza raggiunse la cresta iliaca; dopo 6 anni dall'inizio vi era: splenomegalia enorme; anemia ipocromica semplice; gl. rossi 2.000.000 circa e Hb 30; gl. bianchi 5000, presenza di assai scarse forme nucleate della serie rossa, normoblasti, assenza assoluta di qualsiasi elemento immaturo della serie leucocitaria, formula indifferente; fu pensato a morbo di Banti in primo stadio e fu eseguita la splenectomia (settembre 1924). La milza pesava Kg. 2,5, di colorito rosso cupo omogeneo. Solo più tardi il Villa potè avere i pezzi per esami istologici. L'intervento portò un netto giovamento; a distanza di qualche mese fu notato ingrossamento del fegato che andò notevolmente aumentando. Due anni circa dopo la splenectomia la malata viene osservata direttamente dall'A.: vi è apiressia, assenza di tumefazione linfoghiandolare, arrossamento della mucosa orale, lo stato della lingua ricorda la glossite dell'an. perniciosa, qualche stillicidio di sangue, enorme epatomegalia, non ascite. Gl. rossi 5.200.000, Hb 80, v. gl. 0,77, gl. bianchi 80.000; anisocitosi,

insolita ricchezza di forme nucleate immature sia della serie bianca che rossa, con presenza di megaloblasti (cellule rosse nucleate nella proporzione del 14,7 % delle forme della serie leucocitaria), di elementi indifferenziati (primitive cellule migranti, emoistioblasti, emocitoblasti), e mieloblasti, promielociti, mielociti ecc. Intensa piastrinosi. Metaplasia a tipo mieloide del midollo osseo.

Dopo la splenectomia si è quindi in questo caso assistito ad una evoluzione eritropiastrino-leucemica durata a lungo e che diede poi esito (Villa 9) ad una prevalente poliglobulia.

L'esame istologico della milza dimostra una sua trasformazione mieloide e una notevole ricchezza in megacariociti, di cui esistono forme ed aspetti diversi quali sono descritti dal Cesa Bianchi. « Le forme megacariocitiche in questo caso sono certamente assai numerose, ma in confronto col primo caso di Cesa Bianchi assai meno numerose »; soltanto rari punti sono tali da potersi definire come « focolai megacariocitici », a gruppi di 5-6 elementi.

9) I caso di Dubinskaja (10) (1928) (mielosi subleucemica).

Uomo di 46 a.: da 10 anni dolore all'ipocondrio sinistro; splenomegalia; gl. rossi 3.700.000, v. gl. 0,80, gl. bianchi 21.200, monocitosi, poichilocitosi, gr neutr. 41, eos. 2, linfociti 40, mielociti 4, mieloblasti 8, qualche eritroblasto. Morte.

Milza (gr. 2300) con metaplasia mieloide, modesta, quasi scomparsi i follicoli; nei vasi notevole quantità di *megacariociti* con segni di eritrofagocitosi, talvolta con alterazioni del protoplasma che è di aspetto ialino; nel fegato, focolai mieloidi con megacariociti nei capillari e nelle pareti dei vasi; midollo grigio-rosso, con abbondanza di grasso e con scarsi segni di attività emopoietica; i pochi focolai emopoietici sono di aspetto normale.

Nel *sangue circolante* vi erano anche *mieloblasti atipici* corrispondenti a quelli indicati da Naegeli come « *myeloblastischen Reizzellen* » (cellule tipo Türk) e cellule « con protoplasma debolmente azzurro, con zone più chiare attorno al nucleo, con fine struttura nucleare a rete, nucleo unico o lobato, protoplasma poligonale, con presenza di granulazioni azzurrofile; queste cellule corrispondono a quelle delle pareti vasali, elementi indifferenziati, probabilmente appartenenti al sistema *reticolo-endoteliale* ».

10) II caso di Dubinskaja (10) (mielosi subleucemica).

Donna di 48 a., ammalata da un anno, splenomegalia.

Gl. rossi 4.270.000, Hb 40, gl. bianchi 23.000, gr. neutrofili 58, eos. 2, linfociti 28, monociti e forme di passaggio 6, mielociti 5, mieloblasti 1, qualche normoblasto, aniso- e poichilocitosi. Splenectomia; morte dopo poco. Milza (gr. 3000) con totale metaplasia mieloide, grande quantità di cellule giganti, alcune delle quali con protoplasma ialino; iperplasia del reticolo; non elementi embrionali in attività emopoietica.

11) Caso di Speroni e Llambias (11) (1929) (splenomegalia con emocitoeritroblastemia e megacariocitosi tissulare).

Uomo 68 a., da un paio di mesi dolori agli ipocondri, grande pallore, piccole ghiandole sopraclaveari, epato- e splenomegalia, apiressia; morte.

Gl. rossi 4.300.000, anisocitosi e policromatofilia, gl. b. 4275; abbondanti emocitoblasti ed eritroblasti, linfocitosi relativa, granulopenia di alto grado; piastrinopenia; qualche megaloblasto. Nella *milza* quasi completamente scomparsi i follicoli, lieve sclerosi, nei cordoni *ricchezza di elementi mieloidi*, di eritroblasti e di *megacariociti* « che formano il quadro istologico della milza ».

Nel fegato numerosi emocitoblasti e megacariociti. Nel midollo osseo, ammassi di globuli rossi nucleati, di cellule a tipo emocitoblastico e numerosi megacariociti specie in vicinanza dei capillari; anche nelle linfoghiandole, nei reni, nei polmoni, presenza di numerosi megacariociti, anche nella tonsilla al disotto di un'ulcerazione ricoperta da essudato fibrinoso, cellule emocitoblastiche e megacariociti.

12) Caso di Gaudier e Houcke (12) (1930) (splenomegalia mieloide aleucemica) (*).

Uomo di 48 a.; due anni prima grave foruncolosi. da poco tempo dolori addominali colici all'ipocondrio S. e aumento di volume dell'addome, dimagramento, anemia, feb-

(*) Questo caso è riportato da Weil (15) come un'osservazione di Mizon (13).

bre, splenomegalia. Gl. rossi 4.200.000, gl. bianchi 4.900, gr. neutr. 56, eos. 4, linf. 16, gr. mononucl. 12, picc. mon. 12, non mielociti, non emazie nucleate. Splenectomia. Morte in 9ª giornata. Fegato lievemente cirrotico, senza focolai mieloidi. Midollo osseo iperplastico con ricchezza di mieloblasti e di mielociti, e con rari megacariociti. *Milza* con intensa fibrosi, riduzione dei follicoli e congestione della polpa, ricchezza di *mielociti* eosinofili e rari globuli rossi nucleati; spicca *l'abbondanza dei megacariociti;* in qualche punto si apprezzano forme di transizione tra elementi endoteliali e megacariociti; presenza di trombi vascolari piastrinici e con megacariociti.

13) Caso di Downey, Palmer e Powel (14) (1930) (mielosi atipica).

Donna di 56 a.; forma iniziata da tre anni anche con manifestazioni emorragiche, tumefazioni dell'addome e dolori all'ipocondrio sinistro; edemi, petecchie, splenomegalia. Gl. rossi 2.400.000, Hb. 60, aniso- e poichilocitosi e polinomatofilia, numerosi normoblasti e rari megaloblasti (1 %); gl. bianchi da 1.950 a 3.300; piastrine da 32.000 a 420.000; una volta venne osservata la *presenza nel sangue circolante di nuclei megacariocitici;* gr. n. da 63 a 51, eos. da 2,3 a 1, basof. ad 7 a 4, linf. da 35 a 32, mielociti da 5,8 a 12, qualche mieloblasto. Radioterapia. Splenectomia. Miglioramento temporaneo. Morte dopo tre mesi e mezzo. Non fu fatta l'autopsia. *Milza* (gr. 2.700) con residui di follicoli, presenza di zone fibrose, e *focolai mieloidi* con mieloblasti e *megacariociti*, numerosi globuli rossi nucleati; nel fegato (prelevamento biopsico durante splenectomia), focolai mieloidi con presenza di megacariociti.

14) Caso di Emile-Weil, Chevallier e Sée (15) (1933) (splenomegalia mieloide megacariocitaria amielocitemica).

Uomo di 58 a. Malessere da qualche mese, condizioni generali buone, splenomegalia, fegato normale, non linfoghiandole; gl. rossi 5.000.000, v. gl. 0,70, gl. bianchi 22.000, discreta monocitosi (18 %), nessun elemento giovane. Splenectomia (peso gr. 2.700). Morte dopo 24 ore per schock. Non fu fatta autopsia. Milza dura, omogenea, rossastra con zone emorragiche; scarsi residui dei follicoli; notevole fibrosi; presenza di formazioni nodulari di due tipi: *a*) tipici noduli di Gandy-Gamna; *b*) noduli perivasali con zone di necrosi caseiforme circondata da sottile alone linfocitario. Sviluppo *notevole del reticolo;* maglie dei seni e dei cordoni *infiltrati da tessuto mieloide* (emocitoblasti, mielociti neutrofili e basofili, polinucleari, emazie nucleate, qualche plasmacellula) con abbondanza di *megacariociti* (non uniformemente distribuiti, in alcuni punti mancano, in altri sono rari, in altri ancora abbondanti), che ricordano le cellule di Sternberg e che sembrano in rapporto alcuni colle cellule del reticolo, altri cogli endoteli. Manca l'esame del midollo osseo.

15) Caso di Carnot, Caroli e Busson (16) (1935) (mielosi epato-splenica aleucemica con reazione megacariocitaria predominante).

Uomo di 60 a. Da un paio d'anni era stata constatata splenomegalia con anemia (gl. rossi 2.000.000, gl. bianchi 7.000), indi si instaurò bruscamente febbre elevata continua che persistette sino alla morte: milza enorme, fegato ingrandito; gl. rossi 2.540.000, gl. bianchi 7.700 (gr. neutrofili 50,6, mon. linfociti 1,4 medi mononucleati 42, monociti 4, metamielociti neutrofili 2); emazie nucleate 0,6 %. La puntura splenica dimostrò *metaplasia mieloide* (nel sangue splenico: gr. n. 33, mononucleati 48, mielociti 13, metalielociti 3, emazie nucleate 5). L'autopsia mostra: *fegato* enorme (3.240 gr.) con *focolai mieloidi; milza* enorme (gr. 2.500), rosso-vinosa uniforme, con *trasformazione mieloide* totale con numerosi normoblasti e *megaloblasti;* sia nel fegato che nella milza numerosi *megacariociti.* Strisci di midollo osseo sternale « non permettono di trarre delle conclusioni nette; ma non vi è una attività considerevole del midollo osseo ».

16) Caso di Chini (17) (1935).

Uomo di 29 anni, sin dall'infanzia intensamente anemico; al momento dell'osservazione, anemia grave di tipo pernicioso con circa 1.000.000 di gl. rossi e v. gl. 1,4, aniso- e poichilocitosi, anisocromofilia, qualche normoblasto e rari megaloblasti in circolo; milza debordante due dita dall'arco. Gl. bianchi in numero normale (8.000) con presenza di rarissimi mielociti e mieloblasti (1-2 %) e abbastanza numerosi elementi monocitari istioidi atipici. La puntura della milza ha dimostrato intensa metaplasia mieloide, iperplasia reticolo-endoteliale, focolai di eritropoiesi normo- e megaloblastica,

e particolare ricchezza in plasmacellule e *specie in magacariociti*. La puntura del midollo sternale ha dimostrato spiccatissima ipoplasia parenchimale mieloide, intensa iperplasia reticolo-endoteliale, nidi di megaloblastosi, scarsissimi megacariociti. Successivamente, in seguito di tempo ad un trattamento radioterapico, netta evoluzione leucemica della forma sino a 124.000 gl. bianchi in periodo terminale, con presenza nel sangue periferico di relativamente modesta quantità di mieloblasti e mielociti e grande abbondanza di forme monocitarie atipiche a carattere chiaramente istioide, alcune delle quali, per quanto in numero assai ridotto, presentavano granulazioni neutrofile nel protoplasma in modo da poter essere considerate come mieloblasti atipici.

A questi casi che nelle loro linee fondamentali ripetono il quadro della mielosi aleucemica megacariocitaria come è stato tracciato da Favre, può essere aggiunta qualche altra osservazione ancora di mielósi leucopeniche, per quanto non strettamente aleucemiche nel vero senso della parola (anche in alcune delle osservazioni riportate da Favre come facenti parte della sua sindrome l'elemento « aleucemico » non risulta presente in senso stretto), quali i casi di Michaelis e di Zadek.

17) Caso di Michaelis (18) (mielosi subleucemica [« leukämieartig »]).

Donna di 50 a., da un paio di mesi, astenia e dolori all'ipocondrio sinistro, pallore, splenomegalia, fegato ingrossato; gl. rossi 3.450.000, Hb. 40 %, gl. bianchi 16.000, poichilocitosi; emazie punteggiate e qualche normoblasta; gr. neut. 16, eos. 0,4, bas. 0,4, grossi e piccoli linfociti 76, mielociti neutr. 7,2; prima della morte notevole aumento delle forme rosse nucleate; i globuli bianchi non si modificarono. Midollo osseo rosso. Milza, fegato e linfoghiandole mostrarono metaplasia mieloide e *numerosi megacariociti*.

18) Caso di Zadek (19) (1928) (mielosi aleucemica osteosclerotica).

Uomo di 58 a., da qualche anno anemia ed astenia; da un anno fu trovata milza grossa; nel novembre 1927, Hb. 50, gl. rossi 3.960.000, gl. bianchi 3.500, mieloblasti 5, mielociti 5, metamielociti 4, polin. neutr. 64, eos. 1, linf 17, basofili 4; nel gennaio 1928, epato-splenomegalia; urobilinuria; gl. rossi 2.230.000, Hb. 89, aniso- e poichilocitosi; gl. bianchi 2.920; piastrine 49.000; mieloblasti 1, promielociti 4,5, mielociti 6. Morte. Osteosclerosi con aplasia midollare; nella milza, iperplasia del reticolo, focolai di metaplasia mieloide con abbondanti megacariociti; nel fegato, focolai mieloidi e megacariociti.

Il quadro clinico anatomopatologico ed ematologico della forma.

Dal punto di vista clinico si tratta fondamentalmente di sindromi splenomegaliche di interpretazione oscura, quasi sempre accompagnate prima o poi anche da ingrossamento del fegato, generalmente senza compromissione evidente linfoghiandolare. Si è pertanto nel vasto e mal definito gruppo delle sindromi epato-splenomegaliche. Se si analizzano anche i soli casi che vengono riferiti da Favre e collaboratori e aggiunti alle loro due osservazioni personali, si vede però che anche clinicamente esistono da caso a caso differenze tali da far sùbito dubitare che tutti questi casi siano espressione di un'unica forma morbosa. Accanto a casi ad andamento eminentemente cronico, in cui la sindrome epato-splenomegalica data da molti anni, vengono messi casi a decorso chiaramente subacuto, febbrili, a rapida evoluzione (casi di Speroni e Llambias, di Gaudier e Houcke) ed anche un caso (caso di Firket e Campos) a decorso indubbiamente acuto e in gran parte corrispondente ad una sindrome di mielosi globale aplastica o ipoplastica (anemia grave e rapidamente progressiva con aniso- e poichilocitosi, rarissimi normoblasti, leucopenia, assenza di piastrine, aplasia completa del midollo), a favore della quale parla anche un elemento etiologico di indubbio valore e cioè un pro-

babile avvelenamento da vapori di benzolo. Con tanta larghezza di confini assegnata alla forma dagli Autori che per primi hanno creduto di individualizzarla, mi è sembrato giustificato l'aver incluso nell'elenco un po' più vasto che ho riportato anche i vari altri casi da me rintracciati nella letteratura; tanto più che nessuno di questi ultimi tanto si stacca per i suoi caratteri dal termine « mielosi aleucemica megacariocitaria » quanto il ricordato caso di Firket e Campos. Con tutto ciò già clinicamente tutte le varie osservazioni presentano caratteri peculiari volta a volta diversi e per il vario grado di compromissione epato-splenica e per il decorso talvolta, come ho detto, cronico e cronicissimo, tal'altra subacuto e acuto, con febbre, manifestazioni emorragiche, e per le condizioni generali del malato. E non solo sembra trattarsi di gradi diversi di una medesima affezione, ma talvolta, come nel caso di Firket e Campos, anche e piuttosto di forme totalmente diverse.

Le diversità da caso a caso risultano poi ancor più manifeste quando si prende in considerazione il *quadro anatomopatologico* e, meglio, *istologico* delle singole osservazioni, e in maniera ancora più netta quando si esaminano i rispettivi quadri ematologici. Mi sembra infatti evidente che il fondamento unitario di una qualsiasi unità emopatica vada ricercato e definito nel quadro istologico degli organi emopoietici e nel reperto ematologico del sangue periferico: è da questo binomio che trae sostanza e in esso trova espressione una emopatia. Il quadro istologico del fegato, del midollo osseo e particolarmente della milza non è affatto uniforme.

Reperto fondamentale è quello naturalmente di una metaplasia mieloide degli organi emopoietici; e realmente metaplasia mieloide della milza è presente in ogni caso: ma esistono anche in questo senso tali differenze da caso a caso che sùbito risaltano dalle descrizioni degli autori. Una metaplasia mieloide totale si riscontra in meno della metà dei casi, e in questi casi è presente anche la documentazione di focolai mieloidi nel fegato, sicchè il concetto di « mielosi » è in essi completamente confermato. In molti altri casi invece la metaplasia mieloide splenica è rappresentata da semplici focolai mieloidi, talora veramente modesti (nel caso di Langeron, dice Favre che l'aspetto della milza « non è per niente quello di una milza leucemica »); così nel I caso di Dubinskaja (pure riportato da Favre), cui si associava anche un reperto di midollo osseo scarsamente funzionante, il che si ebbe anche nel caso di Carnot e collaboratori, e in altri casi ove il midollo talvolta è risultato addirittura aplasico (caso di Firket e Campos). In tali casi anche mancavano focolai mieloidi nel fegato (caso di Gaudier e Houcke); ne viene in tal modo che l'espressione di « mielosi » è difettosa di quella sistematicità di compromissione che è invece elemento fondamentale nel concetto stesso di « mielosi ». Tuttavia questo criterio relativo alla sistematicità di compromissione dei tessuti emopoietici nel terreno della mielosi è suscettibile di qualche restrizione, specie nel campo delle cosidette mielosi aleucemiche. Una analisi infatti minuta da questo punto di vista di quei casi che vengono descritti come « mielosi aleucemiche » lascia precisamente vedere che una tale sistematicità è lungi dall'essere costante. Anche nelle mielosi leucemiche stesse non sempre esiste una sistemica compromissione, ad esempio, midollare; ma oltrechè trattarsi allora di fenomeno notevolmente raro, esso è anche, generalmente, limitato ad alcune particolari forme di

mielosi leucemiche e specie a quelle forme che risultano legate ad uno stato di osteosclerosi.

Queste leucemie osteosclerotiche si accompagnano infatti quasi sempre ad una aplasia da fibrosi midollare. Nelle mielosi aleucemiche, alcune delle quali pure risultano concomitanti ad osteosclerosi (casi di Zadek, di Nauwerk e Moritz), la sistematica compromissione degli organi emopoietici è meno evidente e può anche totalmente mancare per quello che si riferisce al midollo: si veda al riguardo la già lontana e documentata rassegna di Hirschfeld, in cui sono compresi casi di vere forme aleucemiche e casi di forme semplicemente subleucemiche leucopeniche.

A parte la questione inerente alla più o meno completa sistematicità della compromissione degli organi emopoietici e specie del midollo nella sindrome individuata da Favre, rispetto alla qual cosa va tenuto presente quanto ora ho detto, anche il rimanente quadro istologico della milza, del fegato e del midollo si presenta sotto forme notevolmente da caso a caso diverse. Scomparsa dei follicoli linfatici o una loro grande riduzione è fenomeno pressochè costante, e talvolta il follicolo è sostituito da fatti più o meno manifesti di fibrosi, di ialinosi; e in alcuni casi anche la polpa splenica presenta fatti di sclerosi, anche notevolissimi, accompagnati da congestione dell'organo, cui solo si associano dei modesti focolai mieloidi. In alcuni casi infine, a lato di questi focolai di metaplasia mieloide spicca una notevole ed anche intensa iperplasia reticolo-endoteliale (casi di Favre, 2° di Dubinskaja, di Gaudier e Houcke, di Weil, ecc.).

L'elemento istologico fondamentale e che ha servito ad individuare la forma è rappresentato dall'abbondanza in queste milze di megacariociti; in realtà talvolta il reperto è di tale entità da imporsi senz'altro in modo indubbio: basta pensare al caso di Cesa Bianchi, tra tutti il più rappresentativo, dove tra l'altro è fatto uno studio analitico il più completo di questi elementi, della loro origine, varie fasi di sviluppo ed evoluzione. Tuttavia anche questo fatto, cioè la megacariocitosi splenica, non si presenta in ogni caso in modo sempre così manifesto, anche tra gli stessi casi riportati da Favre (nel caso di Downey. ecc., « certe regioni della polpa contengono qualche megacariocita »). Tale megacariocitosi non è esclusivamente limitata alla milza, ma spesso è presente anche in altri organi specie là ove vi è anche metaplasia mieloide extramidollare ed extrasplenica, e particolarmente nel fegato, per quanto come ho detto non costantemente, e talora anche altrove diffusa; così nel rene, nelle linfoghiandole, nel polmone, e persino nel tessuto tonsillare. Tale diffusa presenza di megacariociti nei vari tessuti si riscontra in modo singolare nel caso di Speroni e Llambias; ma proprio in questo caso, che è pure riportato da Favre, e ove pure esistevano focolai di emopoiesi nella milza, fegato, linfoghiandole, tessuto tonsillare, mi sembra difficile sostenere la diagnosi di « mielosi aleucemica », poichè si trattava sì di forma leucopenica (circa 4000 gl. bianchi), ma la formula leucocitaria era tutt'altro che « aleucemica »; vi si parla infatti di numerosi emocitoblasti; e intensa reazione emocitoblastica era presente nei vari organi; vi si aggiunga la notevolissima granulopenia, la piastrinopenia, con concomitante stato eritremico assai spiccato con presenza in circolo anche di megaloblasti, il rapido decorso dell'affezione (morte entro un mese e mezzo dall'inizio), l'epato-splenomegalia, una modesta compromissione linfoghiando-

lare, un decorso febbrile terminale, e si potranno riconoscere i segni di una leucemia emocitoblastica subacuta e non di una « mielosi aleucemica »; del resto Speroni e Llambias avevano indicato il loro caso come « splenomegalia con emocitoeritroblastemia e megacariocitosi tissulare ».

Un cenno, circa la sistemica megacariocitosi tissulare, va fatto per quello che riguarda il contegno del midollo osseo. A parte il caso di Nauwerk e Moritz in cui esisteva concomitante osteosclerosi e pertanto ipoplasia mieloide e scarsezza, ma non assenza, di megacariociti, in quasi tutti gli altri casi (in cui la ricerca fu possibile) i megacariociti erano nel midollo o estremamente rari e non vennero affatto dimostrati. Questa singolare dissociazione tra megacariocitosi midollare ed extramidollare pone a prima vista il problema della natura della megacariocitosi tissulare extramidollare, se essa cioè, per caso, non sia espressione di un tentativo di compenso alla riduzione dei megacariociti nei tessuti midollari; donde ancora il problema della eventuale primitività della megacariocitosi extramidollare; ciò dovrebbe aver valore specie nei casi in cui si ha anche osteosclerosi con conseguente ipoplasia o aplasia midollare e secondaria comparsa di focolai mieloidi extramidollari. Una tale primitività può essere sostenuta in via teorica, ma è difficilmente dimostrabile. Comunque sta di fatto che ove si riscontra intensa megacariocitosi extramidollare, esiste anche straordinaria riduzione o assenza di megacariociti nel midollo osseo. Ma tale evenienza, per quanto frequente, non è affatto costante, nemmeno nel terreno di questa forma di mielosi aleucemica megacariocitaria: basta pensare al caso di Speroni e Llambias, proprio quello in cui la megacariocitosi tissulare è risultata la più evidente e diffusa, e in cui, a diversità di altri casi, esisteva anche spiccatissima megacariocitosi midollare. E d'altra parte ogni conclusione al riguardo sarebbe azzardata ove si pensi che in diversi dei casi fin qui considerati l'esame del midollo osseo non figura tra i dati riportati, così anche nel caso di Cesa Bianchi, caso che è il rappresentante della più intensa megacariocitosi splenica e in cui purtroppo all'autore non fu possibile l'esame nè in vita nè *post-mortem* del midollo osseo.

Grande importanza assumono i dati *ematologici*: consideriamoli un po' da vicino, incominciando da quello che si riferisce alla serie bianca.

Spesso si parla erratamente di forme « aleucemiche » di mielosi, ed è indubbio che da vari autori si adopera il termine di « aleucemiche » per indicare forme che sono soltanto leucopeniche, il che porta naturalmente a notevoli confusioni. La diagnosi di mielosi veramente aleucemica può essere fatta solo di fronte al quadro istologico della mielosi ed alla assenza assoluta di forme giovani in circolo della serie bianca; tale è il criterio di Ferrata (20), al quale anzi Ferrata aggiunge che non solo devono mancare elementi giovani della serie bianca, ma anche elementi giovani della serie rossa, i quali, allorchè presenti in circolo, stanno già di per sè ad indicare anche con manifestazioni periferiche lo stato di « mielosi ».

La scuola di Ferrata è netta su questo punto, in base al quale viene ritenuto che la vera mielosi aleucemica deve essere estremamente rara, tanto più che spesse volte, trattandosi di forme anche spiccatamente leucopeniche, l'esclusione della presenza in circolo di elementi giovani è assai ardua e solo andrebbe affermata dopo essere ricorsi, con esito naturalmente nega-

tivo, al cosidetto « arricchimento » delle forme nucleate del sangue (Cattaneo, 21). I limiti imposti alla forma da Cesa Bianchi non prospettano l'eventuale presenza di elementi giovani rossi, sono analoghi a quelli imposti da Ferrata per la serie bianca, e assai restrittivi relativamente al criterio della « assoluta » e costante per tutto il decorso della forma », assenza in circolo di elementi bianchi giovani. Tenuti presenti i criteri così restrittivi imposti alla forma « aleucemica » dagli autori italiani, dall'analisi che io ho fatto nella letteratura mi risulta che il solo caso che avrebbe così il diritto di essere chiamato « mielosi aleucemica » è soltanto quello di Cesa Bianchi.

Si potrebbe obbiettare che ciò costituisce un eccessivo assolutismo: criteri analoghi, in altri campi, porterebbero ad analoghe estreme riduzioni del numero dei casi che vengono indicati come « agranulocitosi » o « mielosi globali aplastiche »; sicchè alcuni autori, così da noi Villa (18) e quasi tutti all'estero, adottano anche per le mielosi « aleucemiche » criteri un po' meno restrittivi, considerando aleucemiche forme nelle quali è pur presente in circolo qualche raro mielocita ed eritroblasto, elementi che possono essere presenti nelle più svariate emopatie (Villa): con stretta terminologia queste forme vanno però indicate come « subleucemiche ».

Fatta questa necessaria digressione, risulta naturalmente che tra le forme inglobate da Favre nella sua nuova sindrome figurano quasi sempre forme subleucemiche e non aleucemiche vere e proprie. Ma anche a parte questa limitazione, il quadro ematologico risulta assai spesso da caso a caso profondamente diverso e anche fuori dal quadro della mielosi a- o subleucemica: come ho già detto, il sangue periferico del caso di Speroni e Llambias è quello di una leucemia emocitoblastica (oltre al discreto numero di tipici emocitoblasti, non è escluso che qualcuna delle forme indicate come linfociti non fossero per caso dei microemocitoblasti: si tengano presenti al riguardo le osservazioni di Di Guglielmo (22), e anche il fatto che in quel caso ove figurava la presenza di qualche linfoghiandola alle regioni sopraclaveari, vi erano in esse focolai emocitoblastici e non linfoblastici, e i follicoli di Malpighi della milza erano completamente scomparsi); e il caso di Firket e Campos è più che altro un caso di mielosi globale aplastica con focolai di reazione mieloide nella milza e nel fegato. Ritornando ai casi di « mielosi », troviamo forme con numero di leucociti normale, con leucopenia e anche con notevole leucocitosi (20-23.000 gl. bianchi); a parte il dato numerico, in sè di poco valore, la presenza di qualche mielocita ed anche mieloblasta è piuttosto frequente e in alcuni casi si è assistito al rapido passaggio in forma chiaramente leucemica o spontaneamente (1° caso di Favre) o in coincidenza con trattamenti diversi: splenectomia (caso di Villa); irradiazioni röntgen (caso di Chini); il che è contrario al concetto di forma « aleucemica » nel senso di Cesa Bianchi. In qualche caso poi il numero degli elementi giovani della serie mieloide non è affatto indifferente: 12 % di mielociti e rari mieloblasti nel caso di Downey, ecc., 8 % di mieloblasti nel 1° caso di Dubinskaja, nel qual caso vi era netta leucocitosi (21.000 gl. bianchi) e vi era altresì la presenza di cellule atipiche, mieloblasti atipici, di probabile derivazione reticolo-endoteliale e indicate col termine di « myeloblastische Reizzellen »; cellule probabilmente di questo tipo, e ad ogni modo con caratteri di elementi reticolo-endoteliali sono presenti, e in forte numero, anche nel caso di Chini. Spiccata monocitosi è presente nel caso

di Carnot, ecc. (46 % di monociti su 7000 gl. bianchi; non è indicato se si tratta o meno di forme tipiche), e più modesta in altri casi (Gaudier, Weil); una grande linfocitosi risulta nel caso di Michaelis (76 % di linfociti su 16.000 gl. bianchi): è difficile però, dato il tipo della forma, il suo quadro anatomico e clinico e l'epoca dell'osservazione, affermare che si trattasse sicuramente di veri « linfociti ». Analoga considerazione vale forse per il caso di Hirchfeld.

Straordinaria diversità presenta il contegno della *serie rossa*. Un certo grado di anemia figura quasi costantemente, ma in alcuni casi è totalmente assente (nel caso di Weil, 5.000.000 di gl. rossi); essa è comunque di diverso tipo e di diversa intensità; con 4, 3, 2 milioni di globuli rossi sino a cifre particolarmente basse: 1.200.000 nel caso di Firket e Campos, anche meno di 1.000.000 nel caso di Chini. Il valore globulare generalmente al disotto dell'unità (nel 2° caso di Dubinskaja sino a 0,46), è in qualche caso nettamente superiore: 1,24 nel caso di Downey; 1,3-1,4 nel caso di Chini; 1,8 (!) nel 2° caso di Favre. I globuli rossi, tranne qualche eccezione, presentarono anisocitosi, poichilocitosi, anisocromatofilia, talvolta megalocitosi, microcitosi; e per quello che riguarda la presenza in circolo di elementi immaturi della serie rossa, va notata la loro quasi costante presenza, talvolta anche in cifre discretamente o nettamente elevate (34 % delle forme nucleate, nel caso di Speroni e Llambias a tipo nettamente eritroleucemico); in qualche caso (caso 2° di Favre, casi di Speroni e Llambias, di Nauwerk e Moritz, di Chini) erano presenti in circolo anche *megaloblasti*, e i segni dell'anemia erano nel caso di Chini a carattere chiaramente pernicioso.

Questa notevole e quasi costante partecipazione della serie rossa al quadro ematologico periferico trova chiaro riscontro nell'indagine istologica degli organi emopoietici, ove venne constatata quasi costantemente la presenza di ricchi focolai di eritropoiesi extramidollare, talvolta evidentissima e per così dire preponderante, come nei casi di Firket, di Downey e particolarmente nel 1° caso di Cesa Bianchi; da notarsi inoltre la discreta frequente presenza di nidi di megaloblastosi.

Sicchè, riassumendo, mentre da un lato risulta assai chiara la molto frequente compartecipazione al quadro ematologico di una compromissione della serie rossa, dall'altro va tenuto presente il diverso tipo da caso a caso di questa compromissione che ha portato ai più svariati tipi di anemia, da forme semplici o secondarie, a forme ipocromiche ed ipercromiche, a forme rigenerative o arigenerative, sino a quadri eritroleucemici o addirittura di anemie a tipo pernicioso, e leucoanemie nel senso di Léube. Per quello che riguarda le piastrine (e il dato avrebbe la sua importanza specie di fronte alla talvolta rilevantissima megacariocitosi tissulare e al problema della loro origine megacariocitica) mancano dati precisi nella gran parte dei casi: assenti le piastrine nel caso di Firket (mielosi globale aplastica!), estremamente rare in quello di Speroni e Llambias, ridotte in quello di Chini, esse figurano in cifre variabili da 32.000 a 420.000 nel caso di Downey, ed è probabile esistesse piastrinosi, per lo meno negli organi emopoietici, nel caso di Gaudier, ove si parla di « trombi vascolari piastrinici nella milza ».

È indubbio che di fronte a tanta *varietà del quadro clinico, anatomopatologico, istologico ed ematologico* dei singoli casi, si resta perplessi prima di vedere nella casistica raccolta da Favre, e in quella che ad essa può essere

aggiunta, l'espressione di un'unica forma morbosa. L'affermazione della *mielosi* è valevole in alcuni casi; in molti altri sembra trattarsi piuttosto di semplici focolai mieloidi secondari a condizioni emopatiche diverse, comunque non come quadro istologico fondamentale; la definizione di *aleucemica* della forma urta nella difficoltà di che cosa si deve intendere con precisione per forma veramente aleucemica, la quale sarebbe del tutto eccezionale di per sè, e ad ogni modo nella casistica raccolta figurano casi tutt'altro che aleucemici, e quasi sempre subleucemici, e talvolta a rapida evoluzione leucemica; rimane come nucleo fondamentale la *megacariocitosi extramidollare*, per quanto anch'essa di grado e intensità diversi, a dare a tutte queste forme un'impronta particolare forse più dal punto istologico che da quello anatomopatologico fondamentale e clinico. Questo minimo denominatore comune, questa megacariocitosi extramidollare, rimane pertanto il solo nucleo unitario: è esso sufficiente a conferire individualità propria a forme morbose per altri lati così diverse? Rispondere a questa domanda equivale definire il problema dell'entità nosologica della forma isolata dagli autori francesi. Ma la risposta non è agevole. Tre ordini di elementi vanno, secondo me, presi in considerazione a questo riguardo, e sono: 1) gli eventuali rapporti che possono esistere tra mielosi aleucemiche, subleucemiche o anche leucopeniche da un lato, e megacariocitosi tissulari dall'altro; 2) se la megacariocitosi tissulare è fenomeno quasi esclusivamente legato a queste particolari forme di mielosi o se essa invece si riscontri con altrettanta intensità anche in altre emopatie; 3) i contributi che in questo campo possono venire da indagini sperimentali.

Sui rapporti tra megacariocitosi tissulare e sindromi di mielosi aleucemiche, subleucemiche, leucopeniche.

Il fatto che le forme di mielosi aleucemiche o subleucemiche sono piuttosto rare e che tra esse è relativamente frequente riscontrare una notevole megacariocitosi tissulare pone il problema se tra i due ordini di fatti non possa per caso esistere un qualche rapporto. Infatti anche altri casi, oltre a quelli ricordati, e che per le caratteristiche del sangue circolante non potevano essere classificati come aleucemici per la presenza in discreta quantità di mielociti e di mieloblasti o anche di emocitoblasti, ma che presentavano un numero assoluto di globuli bianchi circolanti piuttosto modesto, presentano questa singolarità di una spiccata megacariocitosi tissulare. Così, i casi di Bart (23), di Körner, di Hagedorn (25), ecc. Nel caso di Barth erano presenti 25.000 gl. bianchi col 29 % di mielociti, 4 % di mieloblasti (emocitoblasti?), epatosplenomegalia di alto grado con metaplasia mieloide, e spiccatissima megacariocitosi nella milza, fegato, linfoghiandole e anche nei capillari renali, a lato di una notevole iperplasia endoteliale. Trattasi come si vede di un caso di mielosi leucemica, ma con numero non molto elevato di globuli bianchi.

Nel caso di Körner il numero di globuli bianchi era normale (circa 9000), ma assai numerosi i mieloblasti (emocitoblasti?) (32 %), intensa megacariocitosi nella milza, fegato, linfoghiandole, polmoni e reni; milza e midollo in metaplasia mieloide; nel midollo rari megacariociti e diffusa intensa iperplasia reticolo-endoteliale. Nel caso di Hagedorn, oltre una grave anemia anche con megaloblasti e valore nucleare superiore all'unità, e con una leu-

cocitosi normale (circa 7000 gl. bianchi), assai numerosi erano i mielociti (22 %) e vi era presenza di mieloblasti, e alla fine qualche megacariocita comparve addirittura in circolo; esisteva concomitante osteosclerosi. Anche nel più recente caso di Zadek (19) esisteva osteosclerosi, notevole anemia, piastrinopenia (49.000), leucopenia (2900 gl. bianchi), ma presenza in notevole quantità di mieloblasti, promielociti, mielociti; aplasia midollare, metaplasia mieloide del fegato e della milza, iperplasia del reticolo e spiccata megacariocitosi al punto che l'autore è incerto se definire il suo caso come mielosi aleucemica osteosclerotica o addirittura come leucemia megacariocitaria; a questo riguardo vale la pena di ricordare un caso di « leucemia acuta megacarioblastica » descritto da Boros e Korenyi (26) in cui ad una intensa megacariocitosi tissulare corrispondeva un reperto del sangue circolante del tutto singolare; la massima parte delle forme nucleate circolanti (187.000 elementi) era rappresentata da cellule atipiche interpretate come forme giovani del sistema megacariocitario.

Non può fare a meno di colpire tale frequente concomitanza di mielosi, aleucemiche o subleucemiche, ma comunque non leucocitosiche, e megacariocitosi tissulare. Anche la relativa frequenza della osteosclerosi ha un certo significato, andando tuttavia tenuto presente a questo riguardo che possono coesistere osteosclerosi con atrofia primitiva o secondaria del midollo e metaplasia mieloide extramidollare con tipiche sindromi leucemiche del sangue circolante (casi di Huek, Jacksch, Schwarz, ecc., citati da Nauwerk e Moritz). Ma anche riguardo alle mielosi non leucocitosiche, va pur tenuto presente che megacariocitosi tissulare può esservi, e rilevantissima, anche in sindromi tipicamente leucemiche (vedi diverse citazioni nel lavoro di Favre), sino ad aversi, in alcuni casi, tipici reperti di megacariociti circolanti (Clerc, citato da Favre, Di Guglielmo, 27, ecc.). E talora anche sindromi aleucemiche presentano megacariocitosi modesta non dissimile da quanto si osserva comunemente nelle banali mielosi leucemiche vere e proprie (in cui la megacariocitosi è generalmente contenuta entro limiti assai ridotti). Del resto, nei casi di Favre, di Villa, e di Chini si ebbe successiva sindrome leucemica. Ne viene che per quanto a prima vista il reperto di una spiccata megacariocitosi tissulare nelle mielosi aleucemiche o subleucemiche, sia anche suggestivo nel suggerire tentativi di interpretazione patogenetica del fenomeno « aleucemico » (si ricordino al riguardo le osservazioni di Cesa Bianchi e di Gaudier), pure ogni conclusione è in questo senso difficile e il problema, per quanto vada prospettato, deve rimanere tuttora sub iudice. Sembra tuttavia potersi dire che la megacariocitosi tissulare nelle mielosi non pare essere di per sè elemento bastevole per darsi ragione in questi casi dello scarso numero dei globuli bianchi circolanti.

La megacariocitosi tissulare anche in emopatie diverse dalle mielosi.

La megacariocitosi tissulare non è fenomeno che può riscontrarsi soltanto in alcuni casi di mielosi, più raramente in quelle leucemiche, più frequentemente in quelle aleucemiche o subleucemiche; anche in altre emopatie il reperto può essere presente e con intensità pari a quella di alcuni casi più sopra ricordati; così in casi di linfoadenosi (Syssak, citato da Dubinskaja) e forme affini (Aresu e Scalabrino, 28), in casi di cosidetta leucemia monocitica (Penati e Momigliano-Levi, 29, Forkner, 30), e in alcuni singoli

casi (per esempio, nel caso di Pende (31) di anemia perniciosa splenomegalica tipo Pende, che però da alcuni autori [Cesa Bianchi, Villa] è incluso tra le mielosi aleucemiche; nel caso di Antonelli (32) con ittero emolitico e anemia a tipo pernicioso; nel morbo di Gaucher [Sapegno, citato da Introzzi], nella policitemia [Mallory, citato da Cesa Bianchi], nel lupus eritematoso acuto [Schaumann e Introzzi, 33], ecc. Se però in tutte queste forme la megacariocitosi tissulare si rinviene con relativa rarità, essa invece figura notevolmente frequente in quel gruppo di forme che per ora può essere riunito sotto il termine di *reticolo-endoteliosi leucemiche od aleucemiche*.

Queste forme non sono certo molto frequenti, e l'averne potuto isolare parecchie che presentano questa singolare caratteristica istologica è già di per sè di un certo significato. Credo opportuno a questo riguardo ricordare qualcuno tra i casi più tipici.

Capostipite mi sembra il caso di Goldschmidt e Isaac (34) che è considerato come una dei pochissimi esempi di endoteliosi aleucemica: si tratta di un caso di grave anemia (Hb 35, gl. rossi 2.900.000, v. gl. 0,6, aniso- e poichilocitosi e policromatofilia, presenza di normoblasti e di eritroblasti basofili), epato- e splenomegalia, leucocitosi normale (7200) con formula leucocitaria, fondamentalmente normale (gr. n. 65,8, eos. 2,4, linf. 28,2, mon. 3,3), piastrine 292.000; la milza presentava imponente endoteliosi, non evidente compromissione delle cellule del reticolo, e megacariocitosi tissulare molto manifesta (nella milza si contano perfino 54 cellule giganti in un solo campo microscopico a piccolo ingrandimento) sia nella milza che nel fegato e nel midollo osseo, di probabile derivazione endoteliale. Le cellule giganti pur essendo chiaramente differenziabili dalle cellule di Sternberg e da quelle di Langhans, presentano tuttavia alcuni caratteri atipici rispetto ai comuni megacariociti del midollo osseo; del resto, come ricordano Goldschmidt e Isaac, tali anomalie figurano anche nelle megacariocitosi tissulari segnalate da altri autori sia nelle leucemie mieloidi (Askanazi citato da Zadek; Schwarz) sia in altre forme come nel caso di Barnewitz (35) diagnosticato allora come leucemia atipica e in cui esisteva una intensa iperplasia del reticolo-endotelio splenico. La probabile derivazione di queste cellule giganti da elementi di proliferazione endoteliale costituisce, secondo Goldschmidt e Isaac, con ogni verosimiglianza, la causa dell'atipia. Del resto, questa iperplasia reticolo-endoteliale si riscontra in altri casi di megacariocitosi tissulare, in parte già ricordati (Barth, Körner, ecc.), e in altri casi di reticolo-endoteliosi leucemica [caso di Ewald (36)], o aleucemica del tutto analoghi a quello di Goldschmidt, secondo Letterer [casi di Pentmann (37), di Borissowa (38)]; e così nel caso di Letterer (39), di reticolosi aleucemica, in quello di Dameshek (40), pure considerato come reticolosi aleucemica, ove vi era grande ricchezza di cellule giganti. Due casi di grande interesse sono quelli di Fabris (41) e di Signorelli (42).

Nel caso di Fabris il quadro clinico ed ematologico si avvicina forse a quello di una mielosi globale aplastica a decorso acuto, settico: intensa anemia sino a 890.000 gl. rossi e con valore globulare sino a 1,66; spiccata leucopenia progressiva sino a 1150 gl. bianchi; spiccata piastrinopenia; modesto accenno ad aniso- e poichilocitosi, non forme rosse nucleate; granulopenia (da 40 a 30 %), linfocitosi (da 18 a 65 %), valori variabili di mononucleosi (da 42 a 3,5 %); assenza di elementi giovani. Splenomegalia (gr. 1395); midollo diafisario giallo e soffuso di rosso quello epifisario; nulla alle linfoghian-

dole; presenza nella milza, fegato, e anche nei muscoli di « nodi » di aspetto neoplastico, istologicamente costituiti da intensa proliferazione di elementi emoistioblastici, con grande ricchezza di cellule giganti che hanno i caratteri dei megacariociti giovani, e di cui esistono tutte le forme di transizione con gli elementi emoistioblastici; l'autore conclude per una *emoistioblastosi acuta maligna* eritro- e leucopenica, e avvicina il suo al caso di Goldschmidt e Isaac, ammettendo l'origine istioblastica degli elementi giganti che avevano i caratteri dei policariociti e non ancora dei megacariociti maturi.

L'osservazione di Signorelli si riferisce ad un caso oscuro di epato- e splenomegalia febbrile con anemia di alto grado (gl. rossi 1.600.000; v. gl. 0,93; gl. bianchi 6.600; pol. n. 55, eos. 2, linf. 35, mon. 8, discreta aniso- e poichilocitosi e anisocromemia; assenza assoluta in circolo di forme immature sia della serie rossa che della serie bianca). Gli strisci di materiale ottenuto con la puntura splenica mostravano la presenza di molti elementi ematici maturi e di numerosissimi elementi istioidi di dimensioni varie con numerosi aspetti di eritrofagocitosi; gli strisci di midollo sternale, rilevavano abbondanza di elementi della serie rossa eritroblastica e anche elementi indifferenziati (emocitoblasti). L'anemia si fece anche di altissimo grado (gl. rossi 800.000, v. gl. 1,25). Nelle sezioni istologiche della milza risaltava un'intensa attività iperplastico-proliferativa di tutti gli elementi reticolo-istiocitari, ma specialmente di quelli della polpa rossa: il reperto principale era rappresentato dalla presenza in tutte le sezioni di un'enorme quantità di elementi giganti ora mono- ora plurinucleati; elementi giganti che risultavano a lor volta costituiti da grossi elementi istioidi, e che erano perfettamente rassomigliabili alle cellule giganti midollari. Anche nel fegato erano presenti proliferazioni nodulari intralobulari con cellule giganti ed elementi istioidi indifferenziati; semplice iperplasia linfatica nelle linfoghiandole. Conclude l'A. per un quadro istopatologico di « *reticolo-istiocitosi splenoepatica con produzione di elementi giganti del tipo megacariocitico* »; quadro però che l'autore giudica distinto dalla megacariocitosi tissulare delle metaplasie mieloidi, quali si hanno nelle mielosi aleucemiche megacariocitiche.

Dopo quanto ho riferito, si deve ritenere che la *megacariocitosi* tissulare è evenienza che si riscontra non soltanto in alcune forme di mielosi, ma anche in *altre emopatie*, per quanto più raramente, e particolarmente in numerosi di quei casi che sono tuttora mal definiti nella loro esatta classificazione e posizione nosologica e che vengono per ora indicati come emopatie reticolo-endoteliali o come reticolo-endoteliosi leucemiche o aleucemiche. Giova intanto ricordare che questo fattore, *iperplasia reticolo-endoteliale* a carattere diffuso e sistemico, è presente anche in molte di quelle mielosi più o meno chiaramente leucemiche nelle quali anche è stata constatata imponente megacariocitosi tissulare. Questo richiamo potrebbe avere importanza nelle direttive di studio sull'origine dei megacariociti nei tessuti extramidollari in queste forme, a proposito della quale origine non pochi autori hanno prospettato o anche chiaramente affermato la derivazione reticolo-endoteliale. Ma è questo un problema del quale non intendo qui trattare e che mi basta aver segnalato.

Ritornando al punto di partenza, e cioè all'entità nosologica della mielosi aleucemica megacariocitaria così come è prospettata dai ricordati autori

francesi, si deve ritenere che la megacariocitosi tissulare si rinviene in svariate affezioni del sistema emopoietico inteso in senso lato, e che essa non sembra essere tale, quanto presente, da conferire alla forma un particolare aspetto clinico.

La megacariocitosi tissulare sperimentale.

È indubbiamente di grande importanza che si siano potuti ottenere quadri di megacariocitosi tissulare extramidollare in via sperimentale, alcuni dei quali richiamano abbastanza da vicino il fondamento istopatologico delle forme morbose che abbiamo sino ad ora prese in considerazione da questo punto di vista (mielosi-reticoloendoteliosi).

Anzitutto attraverso infezioni sperimentali sono stati ottenuti singolari aumenti del numero dei megacariociti in tessuti emopoietici extramidollari; così nella milza per effetto della tripanosomiasi sperimentale (Rondoni, 43; Locatelli, 44) e nelle brucellosi pure sperimentali (Signorelli, 45).

Ma i dati di maggior interesse si sono ottenuti nell'avvelenamento sperimentale da saponina.

Con l'*avvelenamento da saponina* è possibile provocare nell'organismo più o meno intense metaplasie mieloidi nella milza, nel fegato, nelle linfoghiandole, e in tali focolai metaplastici è reperto in molti casi predominante la presenza di una grande quantità di megacariociti (Foà, 46; Firket e Campos, 47; Fabris, 48); e le accurate ricerche di Fabris tendono poi a stabilire, e in gran parte anche documentano, una genesi locale dei megacariociti in questi focolai di metaplasia mieloide sperimentale, e precisamente da elementi del sistema reticolo-istiocitario inteso in senso lato. Nella milza e anche nel fegato e linfoghiandole, focolai metaplastici si riscontrano con grande frequenza per azione della saponina e con ricchezza talvolta straordinaria di megacariociti (*), ma con alcune diversità da organo ad organo.

Tali metaplasie mieloidi non sono perfettamente sistemiche, in quanto il midollo reagisce piuttosto con una tendenza all'impoverimento delle cellule midollari, che spinta nei gradi estremi può arrivare ad una vera aplasia midollare parenchimale e ad una sua trasformazione fibrosa: evidente è invece la metaplasia della milza e del fegato la quale anzi sembra essere proporzionata alla ipoplasia midollare ed assumere pertanto aspetto vicariante. Nel determinismo di questi quadri una notevole parte è giocata dalle modalità del trattamento, dalle dosi usate e da altri fattori, come risulta dalle ricerche di Fabris e da quelle di Firket e Campos, quest'ultime condotte anche in animali sottoposti a splenectomia; in alcuni di questi ultimi casi la megacariocitosi tissulare comparve disgiunta anche dalla frequente concomitante metaplasia mieloide extramidollare e legata esclusivamente ad una iperplasia reticolo-endoteliale; e per quanto questi ultimi dati non abbiano trovato chiara conferma nelle ricerche di Fabris, tuttavia tutto questo insieme di fatti ci documenta: la possibilità di megacariocitosi extramidollari in focolai di metaplasia mieloide; che ciò può rinvenirsi a lato di ipoplasia o anche aplasia parenchimale midollare; e infine anche indipendentemente da

(*) Nonostante la grande chiarezza delle osservazioni di Firket e di Fabris, la Gandolfo (49) non ha ottenuto, specie per quello che si riferisce alla milza, reperti analoghi nei suoi esperimenti.

contemporanea metaplasia mieloide e solo in relazione con una iperplasia reticolo-endoteliale. Sembra cioè che anche sperimentalmente possano essere provocate quelle stesse condizioni in cui anche può riscontrarsi megacariocitosi tissulare in alcune affezioni morbose umane; e più precisamente nei focolai eterotopi mieloidi e nelle sistemiche iperplasie reticolo-endoteliali.

Nel campo delle emopatie tanta fedele riproduzione sperimentale non è evenienza comune, e giustamente Favre se ne serve a sostegno della individualità della forma da lui isolata (*). Tuttavia, prima di arrivare a troppo facili generalizzazioni, va anche tenuto presente la conclusione di Fabris, che ha eseguito ricerche accuratissime sull'avvelenamento da saponina, secondo cui nelle sue stesse esperienze è pur sempre grande il divario esistente tra le iperplasie sperimentali e le cosidette iperplasie leucemiche umane; e Fabris afferma chiaramente che i due processi devono essere considerati sostanzialmente differenti.

Considerazioni sulla entità della nuova forma morbosa: la mielosi aleucemica megacariocitaria.

I fatti che siamo andati sinora esponendo possono essere così riassunti: 1) esistono casi di mielosi aleucemica nel senso stretto della parola e più frequentemente di mielosi subleucemica, in cui il quadro istopatologico dei tessuti emopoietici è dominato, per così dire, da una intensa megacariocitosi tissulare; 2) questa megacariocitosi è particolarmente evidente nella milza, può interessare e generalmente interessa il fegato e anche le linfoghiandole, manca spesso nel midollo osseo; 3) i megacariociti presenti nei focolai di metaplasia mieloide sembrano avere una origine locale; il fatto che spesso essi mancano nel midollo, il quale anzi talvolta presenta una aplasia parenchimale, è verosimilmente a sostegno di tale origine autoctona; 4) il quadro clinico ed istopatologico di queste forme con megacariocitosi tissulare non è affatto uniforme, e quello ematologico può rivestire i più diversi aspetti; 5) la megacariocitosi tissulare extramidollare è fatto che si riscontra non solo in diversi casi di mielosi aleucemica o subleucemica, ma talvolta anche nelle comuni mielosi leucemiche, in altre emopatie, e con relativa frequenza nelle cosidette reticolo-endoteliosi leucemiche o aleucemiche; 6) per quanto il fatto sembri a prima vista suggestivo, non pare possibile vedere nella megacariocitosi tissulare in casi di mielosi o di reticolo-endoteliosi il fattore che ci dia la spiegazione della sindrome « aleucemica » in queste emopatie, in quanto non tutte le forme aleucemiche presentano tale megacariocitosi, alcune di esse evolvono successivamente verso quadri tipicamente leucemici, e infine perchè anche forme chiaramente leucemiche la presentano; 7) dal punto di vista sperimentale è possibile provocare quadri istolopatologici che da un lato richiamano la mielosi o la reticolo-endoteliosi e dall'altro presentano intensa megacariocitosi extramidollare; ma secondo accurate ricerche istopatologiche questi focolai metaplastici o mieloidi o di reazione reticolo-endoteliale sono

(*) Non è esatto quanto dice Favre che nessuno ha cercato di mettere in evidenza i rapporti esistenti in questo campo tra le osservazioni di megacariocitosi splenica e questi dati sperimentali: Fabris sin dal 1926 era partito per le sue ricerche sull'avvelenamento saponinico da osservazioni cliniche e precisamente dal caso di Cesa Bianchi e dal suo caso, che ho più sopra riportati e che sono tipica espressione di megacariocitosi tissulare extramidollare.

nella loro essenza diversi dai corrispondenti quadri della patologia umana; 8) allorchè la megacariocitosi tissulare è presente essa non serve a conferire un determinato aspetto clinico ed ematologico alla forma in cui essa si rinviene.

Dopo queste affermazioni, che mi sembrano aderenti alla realtà dei fatti, riesce arduo prendere posizione circa l'ammissione o meno della mielosi aleucemica megacariocitaria intesa come « nuova entità morbosa a sè stante ». Come ho detto, tale invece è il concetto di Favre, abbastanza largamente oggi seguìto da diversi ematologi francesi.

Che esistano casi di mielosi aleucemica nei quali anche si riscontra, e anzi domina, il quadro istologico di una megacarocitosi tissulare entro i focolai extramidollari di metaplasia mieloide, è fuori dubbio; basta pensare, come ho già ricordato, al singolarissimo caso di Cesa Bianchi; ma, oltre a questo, fra tutti i casi considerati da Favre, nel suo lavoro, solo il caso di Gaudier e Houcke può ricevere la stessa diagnosi; tutti gli altri, no; nemmeno la stessa 1ª osservazione di Favre, in quanto si ebbe alla fine una « netta reazione mielocitaria nel sangue circolante »; nemmeno la 2ª osservazione di Favre (caso di Langeron) per la notevole presenza di eritroblasti e di megaloblasti nel sangue circolante con grave anemia, valor globulare superiore all'unità, anisocitosi e poichilocitosi, e perchè proprio in questo caso la reazione splenica mieloide era molto modesta (« l'aspetto non è affatto quello di una milza leucemica, ma bensì di un organo in istato di reviviscenza mieloide parziale »); caso pertanto, anche per l'incompletezza di alcuni dati (glossite?, achilia?, trattamento epatico?, ricambio emoglobinico?), assai difficilmente distinguibile da un quadro di anemia perniciosa splenomegalica con reazione mieloide della milza tipo Pende (anche nel primo caso di Pende (31) di tale sindrome esisteva evidente megacariocitosi splenica). E tanto meno possono ricevere la diagnosi di mielosi aleucemica megacariocitaria il caso di Firket e Campos che ricorda invece il quadro della mielosi globale aplastica o ipoplastica con focolai di reazione mieloide nella milza, il caso di Speroni e Llambias che è un caso di leucemia subacuta emocitoblastica, e nemmeno i rimanenti casi di Dubinskaja e di Downey ecc., per la presenza in circolo di notevole quantità di mielociti e di mieloblasti (8-12 %).

Tra gli altri casi da me raccolti nella letteratura, può meritare la diagnosi di mielosi aleucemica megacariocitica il caso di Weil ecc. (nonostante i 22.000 gl. bianchi) in cui però la metaplasia mieloide della milza era parziale; e, con grande prudenza, forse anche il caso di Carnot, in cui però, a parte la presenza di rari metamielociti, il che ha poco valore, era presente una intensissima monocitosi: 46 % di monociti su 7.000 globuli bianchi, in una forma che ha assunto ad un certo momento un carattere febbrile, e in cui non sono specificati i caratteri di queste forme monocitarie così numerose (nel caso da me studiato esistevano in circolo forme monocitarie atipiche, alcune poche delle quali avevano caratteri tali da essere classificate come mieloblasti atipici).

Risulta pertanto che tra i nove casi riportati da Favre solo due possono essere diagnosticati con precisione nel senso ammesso da Favre e non gli altri; sicchè da questo solo appare troppo ampia e sbagliata l'estensione data alla forma dall'autore francese. Dalla casistica riportata da Favre e da quella che ho creduto di potervi aggiungere, senza troppo esorbitare, come ha forse fatto invece Favre, dai limiti imposti dalla denominazione della forma, ri-

salta una tale diversità di quadri clinici, istopatologici ed ematologici, che assai difficilmente può venire superata dalla constatazione che in tutti questi casi così diversi esiste anche una megacariocitosi tissulare. La quale viene a rivestire pertanto il valore di una caratteristica istologica che non è specifica della mielosi aleucemica, ma che può riscontrarsi anche nelle più svariate emopatie, come ho già più minutamente ricordato. Viene a mancare in altre parole, nella casistica di Favre, quella uniformità fondamentale di quadro clinico, istopatologico ed ematologico. nel quale invece è pur necessario dover riconoscere l'essenza di una emopatia.

Io credo che, allo stato attuale, sia difficile poter parlare di « nuove entità morbose ematologiche » di « nuove emopatie », sul solo criterio di una più o meno intensa megacariocitosi tissulare; sembra per ora più semplice dire che esistono mielosi aleucemiche, subleucemiche, come anche tipicamente leucemiche, diverse altre emopatie, anemie perniciose splenomegaliche, reticolo-endoteliosi leucemiche e aleucemiche, nelle quali è anche presente una megacariocitosi tissulare. Ma voler parlare per questo di nuove vere e proprie entità morbose a sè stanti, è forse eccessivo, probabilmente non necessario.

Volendo sottilizzare, suddividere a scopo di sempre maggior precisazione, si potrebbe anche arrivare ad ammettere, si può dire, di ogni emopatia anche una « varietà » con « megacariocitosi tissulare ». Il risultato andrebbe probabilmente assai poco al di là di un semplice progresso morfologico; e ciò anche perchè assai scarse sono sino ad ora le nostre conoscenze sul significato della megacariocitosi tissulare e dello stesso sistema megacariocitario, e perchè non sembra da quanto siamo andati esponendo che il sovrapporsi ai vari quadri morbosi considerati di una tale megacariocitosi tissulare sia tale da conferire alla forma stessa un particolare aspetto nelle sue caratteristiche cliniche, sì da dover essere costretti ad isolare nuove forme e a creare nuovi nomi.

Significato particolare potrebbe rivestire anche il fatto se in queste forme dovesse essere seguìto un determinato criterio terapeutico. Va tenuto presente che sino ad ora la possibilità di una diagnosi in vita di mielosi aleucemica megacariocitaria è riservata a quei casi in cui viene praticata la puntura splenica: tra tutta la casistica riportata, tale diagnosi è stata potuta fare soltanto nel caso di Carnot e nel mio; negli altri il reperto fu esclusivamente autoptico o successivo alla splenectomia, in quanto le diagnosi volta a volta pòste furono giudicate quale elemento di indicazione per una splenectomia, che venne eseguita in dieci casi e che fu seguìta in otto di essi dalla morte a pochi giorni di distanza dall'intervento (in un caso dopo tre mesi); negli altri due casi (casi di Langeron e di Villa) si ebbe sopravvivenza, in ambedue seguì reazione leucemica modesta (Langeron) o imponente (Villa). È da ritenersi pertanto che la splenectomia, analogamente alle altre forme di mielosi, tranne casi eccezionali, non sia indicata. Nel mio caso infatti, essendo a conoscenza di questi dati, non credetti opportuno ricorrere alla splenectomia. Weil consiglia il trattamento röntgen. Carnot (la sua osservazione è uscita dopo che io avevo già avuto in istudio il mio malato) eseguì nel suo caso la röntgenterapia, ma il trattamento fu seguìto a breve distanza dalla morte. Alcuni elementi consigliano ad andare prudenti anche in tale indicazione, e ciò particolarmente proviene dal fatto che in numerosi casi esisteva contemporanea alla metaplasia mieloide della milza, anche una spiccata ipopla-

sia parenchimale mieloide del midollo osseo, tale da giustificare anche il concetto che i focolai di metaplasia mieloide extramidollare venissero indirettamente a rappresentare un mezzo di compenso alle condizioni del midollo. Nel terreno dell'osteo-sclerosi, Zadek, a proposito del suo caso con aplasia midollare parenchimale e reazione splenica mieloide, giudica come assolutamente controindicato il trattamento röntgen. Io rimasi a lungo incerto nel mio caso, ma attenendomi alle indicazioni di un ematologo come Weil, e poichè l'aplasia midollare non era completa, non esisteva osteosclerosi, e già erano presenti in circolo, sia pur assai rari, mielociti ed anche mieloblasti, credetti giustificato ricorrere a irradiazioni dapprima stimolanti sul midollo, e poi inibenti sulla milza; ma proprio in concidenza col trattamento si assistette alla graduale, ma poi netta, evoluzione leucemica della forma, con conseguente rapido precipitare del malato; vennero nel mio caso praticate anche diverse trasfusioni (anche 800 cc. di sangue), ma con risultato pressochè nullo. Sicchè anche nel campo terapeutico nessuna particolare indicazione ci può venire dalla diagnosi, anche fatta in vita, di mielosi aleucemica megacariocitaria; la puntura splenica ci permetterà di distinguere tali forme da altre oscure sindromi epato-splenomegaliche, ma forse nulla più.

***

Attraverso lo studio dei casi e i loro dati clinici, ematologici ed istopatologici, io ho svolto opera eminentemente negativa; di positivo, mi sembra, ci resta assai poco da dire; e cioè che in svariate emopatie, forse prevalentemente nelle mielosi aleucemiche o subleucemiche e in alcune reticolo-endoteliosi, esiste anche una notevole megacariocitosi tissulare extramidollare prevalentemente splenica; ma tale megacariocitosi, questo minimo denominatore comune, non ci appare sufficiente nè atto a differenziare particolari sindromi clinico-anatomo-ematologiche e tanto meno a creare nuove entità morbose vere e proprie a sè stanti.

RIASSUNTO.

Analisi critica relativa al problema di una nuova forma morbosa ematologica, la mielosi aleucemica megacariocitaria, recentemente individuata da Favre, ma che non sembra presentare tuttora tale unità fondamentale da potersi parlare di nuova vera e propria entità ematologica a sè stante.

BIBLIOGRAFIA.

(Dati relativi ai soli Autori citati nel testo).

1. FAVRE M., P. CROIZAT e A. GUICHARD. *Syndrome hépato-splénique avec réticulo-myélose aleucémique mégacaryocytaire.* Com. XXII[e] Congrès de Méd., Paris, 1932.
2. ID., ID., ID. *La myélose aleucémique mégacaryocytaire. Contribution à l'étude des syndromes hépato-spléniques.* Ann. de Méd., XXXV, 5, 1934.
3. NAUWERK C. e P. MORITZ. *Atypische Leukämie mit Osteosklerose.* Dtsch. Arch. klin. Med., 84, 558, 1905.
4. HIRSCHFELD H. *Die generalisierte aleukämische Mielose und ihre Stellung im System der leukämischen Erkrankungen.* Ztschr. klin. Med., 80, 126, 1914.
5. FIRKET J. e E. S. CAMPOS. *Generalized megacaryocytic reaction to saponin poisoning.* Bull. Johns Hopkins Hospital, 33, 271, 1922.
6. CESA BIANCHI D. *Splenomegalia mieloide aleucemica. Contributo alla conoscenza delle malattie sistematiche dell'apparato emolinfopoietico.* Haematologica, II, 65, 1921.

7. Id. *Nuovo contributo alla conoscenza della mielosi aleucemica.* Atti Soc. Lombarda Sc. Med., IX, fasc. 1, 1922.
8. Villa L. *Splenomegalia mieloide aleucemica: splenectomia, sopravvivenza, successivo e permanente stato eritro-piastrino-leucemico.* Arch. Pat. e Clin. Med., 6, fasc. 1, 1927.
9. Id. *Il decorso di una emopatia sistematica (mielosi iperplastica splenomegalica, inizialmente aleucemica) durante sette anni dopo la splenectomia.* Boll. Sc. med. chir. di Pavia, fasc. 2, 1932.
10. Dubinskaja B. *Ueber die Riesenzellenformen der Myelose.* Virchows Arch., 270, 192, 1928.
11. Speroni D. e Llambias J. *Sobre un caso de esplenomegalia con hemocito-eritroblastemía y megacaryocytosis tissular.* Prensa Méd. Argent., 15, 1513, 1929.
12. Gaudier H. e E. Houcke. *Etude anatomo-clinique d'un cas de splénomégalie myéloïde aleucémique.* Rev. mal. du foie et du pancr., 5, 120, 1930.
13. Mizou. *Contribution à l'étude anatomo-clinique des splénomégalies myéloïdes aleucémiques.* Thèse de Lille, n. 33, 1930.
14. Downey H., M. Palmer e C. Powell. *The origin of the megacaryocytes in the spleen and liver in a case of atypical myelosis.* Folia haemat., 41, 55, 1930.
15. Weil E. P., P. Chevallier e G. Sée. *Splénomégalie myéloïde mégacaryocytaire amyélocythemique.* Sang, 8, 773, 1933.
16. Carnot P., J. Caroli e A. Busson. *La myélose hépato-splénique aleucémique. Son diagnostic par la ponction de la rate.* Paris méd., 25, 449, 1935.
17. Chini V. *Di un caso complesso di emopatia.* In corso di pubblicazione nell'Archivio dell'Ist. Bioch. Ital., 1936.
18. Michaelis L. *Ueber einen Gruppe der leukämieartigen Erkrankungen angehörigen Fall.* Ztschr. Klin. Med., 45, 1-2.
19. Zadek I. *Osteskierotische Anämie.* Klin. Wschr., 7, 1848, 1928.
20. Ferrata A. *Le leucemie* nel trattato « *Le emopatie* ». Milano, 1935.
21. Cattaneo L. *Contributo allo studio delle mielosi e linfoadenosi cosidette « aleucemiche ».* Haematologica, 14, 259, 1933.
22. Di Guglielmo G. *Specificità di reperto ematico e varietà morfologiche della leucemia acuta.* La Clin. med. ital., 57, n. 3, 1926.
23. Barth H. *Ueber Riesenzellbildung bei Leukämie (leukämische Endotheliose).* Virchows Arch., 256, 693, 1925.
24. Körner K. *Auffallende Riesenzellbefund bei akuter myeloblasten-Leukämie.* Ibid., 259, 617, 1926.
25. Hagedorn K. *Ueber einen Fall aleukämischer Myelose.* Ztschr. klin. Med., 104, H. 1-2, 1926.
26. Boros v. J. e A. Korenyi. *Ueber einen Fall von akute megakaryoblastische Leukämie, ecc.* Ztschr. klin. Med., 118, 697, 1931.
27. Di Guglielmo G. *Megacariociti in circolo e loro funzione piastrinocinetica.* Folia medica, 7, 1917.
28. Aresu M. e R. Scalabrino. *Iperplasie e sarcomatosi delle ghiandole linfaliche.* Tumori, fasc. 4, 5 e 6, 1927.
29. Penati F. e G. Momigliano-Levi. *Contributo allo studio della leucemia monocitica.* Arch. Sc. Med., *53*, 821, 1934.
30. Forkner C. E. *Clinical and pathologic differentiation of akute Leukemias with special refence to acute monocytic Leukemia.* Arch. int. med., *53*, 1, 1934.
31. Pende N. *Sulle anemie gravi con splenomegalia.* Policlinico, Sez. Med., *17*, 267, 1910.
32. Antonelli G. *Intorno agli itteri emolitici.* Policlinico, Sez. Med., *20*, 97-170-193, 1913.
33. Schaumann J. e P. Introzzi. *Sulla etiologia e sulle alterazioni sistematiche degli organi emopoietici del lupus eritematoso acuto.* Haemat., *12*, 635, 1931.
34. Goldschmidt E. e S. Isaac. *Endothelhyperplasie als Systemerkrankungen des hämopoetischen apparates.* Dtsch. Arch. klin. med., *138*, 291, 1922.
35. Barnewitz. *Atypische Leukämie.* Dtsch. med. Wschr., n. 27, 796, 1921.
36. Ewald O. *Die leukämische Reticuloendotheliose.* Dtsch. Arch. klin. Med., *142*, 222, 1923.
37. Pentmann. *Zur Lehre der Splenomegalie.* Frank. Ztsch. Pathol., *18*, 121, 1916.
38. Borissowa. *Beiträge zur Kenntnis der Bantischen Krankheit und Splenomegalie.* Virch. Arch., *172*, 108, 1903.

39. LETTERER E. *Aleukämische Retikulose.* Frank. Ztschr. Pathol., *30*, 377, 1924.
40. DAMESHEK. *Aleukemic Riticulosis.* Folia haemat., *49*, 64, 1933.
41. FABRIS A. *Emoistioblastosi maligna a decorso acuto.* Atti. R. Ist. Veneto Sc. Lett. Arti, *83*, p. II, 525, 1924.
42. SIGNORELLI S. *Reticoloistiocitosi spleno-epatica ad impronta megacariocitaria.* Boll. Soc. Med. Catania, *3*, n. 10, 1935.
43. RONDONI P. *Ricerche sperimentali sul nagana.* Lo Sperimentale, 1914.
44. LOCATELLI P. *Le cellule giganti di Bizzozzero nelle cavie affette da tripanosomiasi.* Haematologia, *12*, 403, 1931.
45. SIGNORELLI. S. *Ricerche di immunobiologia tissulare nelle brucellosi sperimentali.* Lo Sperimentale, *89*, 197, 1935.
46. FOÀ P. *Sulla produzione delle piastrine e sulla trasformazione fibroadenoidea della milza.* Arch. Sc. Med., *39*, n. 16, 1915.
47. FIRKET J. e E. S. CAMPOS. *Recherches sur l'anémie expérimentale produite par la saponine.* C. R. Soc. Biol., n. 29, 727, 1921; n. 21, 84, 1922.
48. FABRIS A. *Osservazioni sopra le eterotopie mieloidi negli avvelenamenti da saponina.* Haemat., 7, 229, 1926; *8*, 107, 1927.
49. GANDOLFO S. *Policariociti e megacariociti negli organi embrionali di mammiferi e nelle anemie sperimentali.* Haemat., *6*, 244, 1925.

II.

ISTITUTO DI CLINICA MEDICA DELLA R. UNIVERSITÀ DI ROMA

Direttore: Prof. C. FRUGONI.

Alcoolterapia endovenosa e potere battericida del sangue.

Dott. ARNALDO POZZI, assistente e docente.

Dott. DAVIDE BELLELI, interno.

L'alcoolterapia per via endovenosa ha in questi ultimi tempi trovato larghe applicazioni in vari stati morbosi dando risultati più o meno soddisfacenti: usata senza alcun successo nei neoplasmi maligni del polmone (Thursz), tale trattamento fu utilizzato con risultati favorevoli nella cura della infezione puerperale (Bär) e delle sepsi acute di altra origine (Hamburger e Guerin), finchè nel 1931 esso fu da Landau Fejgin e Bauer proposto per la cura delle affezioni infiammatorie polmonari. Questi AA. ebbero brillanti risultati nella terapia degli ascessi gangrenosi del polmone e delle broncopolmoniti influenzali, mentre lo Szayna otteneva dei discriti successi nella terapia delle polmoniti lobari.

Da allora molteplici furono le applicazioni di questo nuovo metodo di cura, e vario fu il giudizio sulla sua efficacia terapeutica. In genere però la maggior parte degli AA. che l'hanno applicato è favorevole a questo trattamento nella cura delle broncopolmoniti influenzali (D'Ignazio, Calvi), delle polmoniti lobari (Furtado e De Silva), della tubercolosi polmonare (Dolfini, Calvi, Agnello, Maccone), ma in special modo, nella terapia degli ascessi polmonari acuti, diffusi o circoscritti (Simonin e Kuntz, Laignel Lavastine e George, Sergent, Vannucci, Pieri, Nandris, Baroffio e Croce, Ranieri, Izar e Moschella, Carlotto, Bagnarese, Marino). Risultati poco soddisfacenti da questo trattamento terapeutico ebbero invece Greppi e Scotti-Douglas, e pure decisamente contrario si dichiara Serio.

La discordanza dei vari AA. è stata spiegata con la varia etiologia delle suppurazioni polmonari e con la possibilità di guarigioni o remissioni spontanee.

Molteplici sono state anche le ipotesi formulate dai diversi AA. per interpretare il meccanismo curativo dell'alcool iniettato endovena: Hamburger e Guerin pensano ad un'azione battericida dell'alcool, alla sua influenza nella produzione degli anticorpi, al suo potere linfagogo; Landau e collaboratori ritengono invece che l'alcool iniettato endovena, a differenza di quello ingerito, venga arrestato nel polmone dalle cellule del sistema reticolo-istiocitario, ove svilupperebbe la sua azione battericida; Szayna crede che l'influenza benefica dell'alcoolterapia sia dovuta alla grande quantità di CO_2 che viene ad eliminarsi attraverso il polmone in seguito alla combustione dell'alcool; Furtado e De Silva ritengono che l'alcool ecciti la muscolatura liscia del polmone ed il centro respiratorio.

D'altra parte Dolfini nel suo lavoro, dopo aver mosso delle obiezioni a tutte queste ipotesi, ne formula delle altre: l'alcool iniettato in soluzione fortemente ipertonica determina il prosciugamento dei polmoni ed un aumento fortissimo della concentrazione molecolare ($\triangle$) degli organi e del sangue; queste ultime alterazioni fisico-chimiche, determinate dall'alcool nel parenchima polmonare, possono comportare modificazioni dei poteri immunitari locali, i quali si vengono ad aggiungere alle modificazioni dei poteri immunitari generali, determinati dall'emolisi e forse anche dalla coagulazione che si verifica nel sangue della vena in cui viene iniettato l'alcool, e che viene in certo qual modo ad agire nel senso di una proteinoterapia aspecifica.

Allo scopo di poter portare un contributo, sia pure modesto, all'interpretazione del meccanismo curativo dell'alcool introdotto per via endovenosa, abbiamo pensato di esaminare se nel sangue di individui sottoposti a tale trattamento si verificassero modificazioni del potere battericida. Tale ipotesi, come abbiamo più sopra riferito, fu da Hamburger e Guerin e da Landau e collaboratori avanzata in analogia a quanto si verifica in *vitro;* ma, come giustamente fa osservare Dolfini, tale ipotesi è insostenibile perchè per poter raggiungere in circolo concentrazioni di alcool che si avvicinino, anche lontanamente, a quelle che in *vitro* si dimostrano dotate di una certa azione battericida, occorrerebbe iniettare endovena quantità 50-100 volte maggiori di quelle usate comunemente in terapia; ossia dosi che avrebbero certamente azione letale, tanto più che quantità anche molto minori di quella letale (dotate in vitro di una buona azione battericida) in vivo compromettono le difese dell'organismo più di quel che non uccidano gli agenti patogeni.

Scopo delle nostre ricerche è stato appunto quello di studiare se la somministrazione endovenosa di alcool determini nell'organismo vivente modificazioni del potere battericida del sangue derivanti però, non già da un'azione antisettica propria dell'alcool, ma bensì da tutto quel complesso di alterazioni biologiche determinate dall'iniezione medesima, la quale, oltre ad una modificazione dell'immunità locale, deve, verosimilmente, portare delle modificazioni dell'immunità generale, attraverso meccanismi che a noi sfuggono e sui quali finora non sono state formulate che delle ipotesi più o meno accettabili.

Le modificazioni del potere battericida del sangue potrebbero essere dovute infatti a modificazioni sia di carattere fisico-chimico, sia d'ordine immunitario (proteinoterapia aspecifica nel senso di Dolfini, esaltamento delle cellule del sistema reticolo-istiocitario del polmone), ad ogni modo il comportamento del potere battericida potrebbe essere l'espressione del miglioramento delle condizioni di difesa dell'organismo contro l'agente patogeno.

Tecnica. — La determinazione del potere battericida del sangue, praticata prima e dopo l'alcoolterapia, fu da noi fatta secondo la tecnica proposta da Lusena. Mettevamo cioè in contatto 2 cmc. di sangue (prelevato sterilmente dalle vene superficiali del braccio, e reso incoagulabile mercè l'aggiunta di 1 goccia per cmc. di soluzione di citrato di Na al 20 %) con 1 goccia di brodocultura di germi di 12 ore diluita a 1/250: da tale miscela (che veniva naturalmente tenuta per tutta la durata della prova in termostato a 37°) prelevavamo, a tempi stabiliti, 2 goccie che venivano gettate in provette contenenti 5 cmc. di agar fuso e mantenuto tale a meno di 50°; le provette, dopo essere state agitate, venivano inclinate in maniera che l'agar si disponesse a becco di flauto.

Il sangue aggiunto in tal modo ed in tali proporzioni, mentre da una parte permetteva di osservare, in caso di streptococchi, il comportamento del germe verso il sangue, d'altro canto, mantenendo l'agar trasparente, rendeva perfettamente visibili e contabili le colonie.

La conta delle colonie, come proposto da Lusena, veniva effettuata contando il numero delle colonie che si osservavano in un campo microscopico, nella falda del becco di flauto dove lo spessore dell'agar era così tenue che permetteva un'osservazione comoda e facile. Se il numero delle colonie in tali campi microscopici era invece molto scarso (inferiori a 10), si procedeva ad occhio nudo alla conta delle colonie che si erano sviluppate in una linguetta alta circa cm. 1.50; infine se anche tale numero era scarso, la conta delle colonie veniva fatta nell'intero tubo di guisa che in tutto il corso delle ricerche, a seconda della maggiore o minore ricchezza di colonie, si ebbero sempre presenti tre unità di misura per la conta di dette colonie: campo microscopico, — linguetta —, tubo.

Dobbiamo dire però che le diluizioni della brodocultura da noi praticate, e tenute costanti per tutta la durata degli esperimenti (diluizione 1/250 di una brodocultura di 12 ore il cui trapianto era stato fatto sempre con la stessa ansa), ci hanno permesso di ottenere, per lo meno nella prima gettata, un numero di colonie tale che la conta poteva venire comodamente effettuata quasi sempre sulla linguetta: veniva così facilitata la lettura del risultato, e si disponeva anche di un mezzo più sicuro per apprezzare eventuali piccole differenze nel corso delle diverse prove.

Prima della conta, le provette venivano tenute 24 ore in termostato a 37° affinchè si sviluppassero le colonie, e tale periodo fu sempre sufficiente a dare alle colonie dimensioni tali da poter essere contate facilmente e comodamente.

Gli intervalli fra una gettata e l'altra furono rigidamente mantenuti costanti durante tutto il corso delle esperienze; le gettate furono eseguite subito, dopo 4, dopo 8 ore, dopo 24 ore; fu ritenuto inutile continuare oltre tale termine perchè talvolta, già nella gettata eseguita dopo 24 ore, fu notata una ripullulazione dei germi che ostacolava il buon andamento della prova.

Il sangue, come già detto, veniva prelevato sterilmente dalle vene superficiali del braccio, e mantenuto incoagulabile con l'aggiunta di alcune goccie di soluzione di citrato di Na al 20 %. Si cominciava con un primo prelevamento per stabilire il potere battericida del sangue prima che fosse iniettato l'alcool; si iniettavano poi 10 cmc. di alcool al 33 % in soluzione glucosata al 45 %, e si facevano prelevamenti dopo 5 m', dopo 10 m', dopo 15 m', dopo 60 m' dall'iniezione stessa; le provette contenenti il sangue erano mantenute in ghiacciaia e solo quando si disponeva anche dell'ultimo prelevamento, si iniziava la prova.

In un primo tempo fu usato, come germe, uno streptococco viridans isolato da tonsilla, che si era dimostrato molto sensibile al potere battericida del sangue normale: controllammo poi i risultati adoperando il bacillo di Eberth, che è sensibilissimo al potere battericida; ad ogni modo la prova, che veniva praticata nel sangue prima dell'iniezione dell'alcool, costituiva già il controllo per stabilire sia se il germe era sensibile al potere battericida sia se il sangue era fornito del potere medesimo. Nelle prove in cui era usato lo streptococco, non era necessario istituire dei controlli per il numero dei germi: data la non eccessiva sensibilità al potere battericida dello streptococco (Lusena), la gettata n. 1 era sufficiente a questo scopo.

Nelle prove, in cui fu usato il bac. di Eberth, il controllo per accertare il numero dei germi fu invece necessario per poter dare una giusta valutazione alla prova stessa.

Dall'andamento delle prove eseguite con tale metodo, dalla lettura delle gettate eseguite secondo le pause suddette, fu sempre possibile stabilire le oscillazioni del potere battericida, dopo iniezione di alcool, anche se queste talvolta non furono di entità notevole.

Noi abbiamo determinato le variazioni del potere battericida del sangue dopo iniezione di alcool sia in individui normali, sia in individui in cui, essendovi l'indicazione, tale trattamento curativo era stato da tempo niziato. Nelle prime esperienze i prelevamenti di sangue furono eseguiti 5, 15, 60 minuti dopo la somministrazione di alcool; successivamente, tenendo presente l'eliminazione rapida dell'alcool dall'organismo, il sangue fu prelevato immediatamente dopo l'iniezione, dopo 5 m', e dopo 10 m'.

Riportiamo per brevità soltanto alcuni dei protocolli delle nostre esperienze.

Prova di potere battericida con sangue N. 84 (ulcera gastrica).
Tecnica: suddescritta. — Germe: streptococco Meld. junior.

	Gettate	Prima alcoolterapia	Dopo 5 m.	Dopo 15 m.	Dopo 1 h.
I.	Subito	37 ling.	60 ling.	60 ling.	30 ling.
II.	Dopo 4 ore	10 ling.	27 tubo	60 tubo	16 ling.
III.	Dopo 8 ore	27 ling.	60 tubo	40 tubo	25 ling.
IV.	Dopo 24 ore	inf. colonie	inf. colon.	inf. colon.	inf. colon.

Prova potere battericida con sangue N. 21 (ascesso polmonare in corso di alcoolterapia).
Tecnica: suddescritta. — Germe: streptococco Meld. junior.

	Gettate	Prima alcoolterapia	Dopo 5 m.	Dopo 15 m.	Dopo 1 h.
I.	Subito	22 ling.	30 ling.	28 ling.	32 ling.
II.	Dopo 4 ore	40 ling.	67 tubo	58 tubo	10 ling.
III.	Dopo 8 ore	38 ling.	10 ling.	10 tubo	25 ling.
IV.	Dopo 24 ore	inf. colonie	inf. colon.	inf. colon.	inf. colon.

Prova potere battericida con sangue N. 22 (bronchiettasie).
Tecnica: suddescritta. — Germe: streptococco Meld. junior.

	Gettate	Prima alcoolterapia	Dopo 5 m.	Dopo 15 m.	Dopo 1 h.
I.	Subito	32 ling.	32 ling.	25 ling.	41 ling.
II.	Dopo 4 ore	25 ling.	49 tubo	68 tubo	32 ling.
III.	Dopo 8 ore	10 ling.	12 tubo	40 tubo	30 ling.
IV.	Dopo 24 ore	inf. colonie	inf. colon.	inf. colon.	inf. colon.

Prova potere battericida con sangue N. 10 (pleurite).
Tecnica: suddescritta. — Germe: streptococco Meld. junior.

	Gettate	Prima alcoolterapia	Subito dopo	Dopo 5 m.	Dopo 10 m.
I.	Subito	27 ling.	27 ilng.	28 ling.	25 ling.
II.	Dopo 4 ore	27 ling.	10 ling.	10 ling.	77 tubo
III.	Dopo 8 ore	48 tubo	32 tubo	39 tubo	30 tubo
IV.	Dopo 24 ore	sterile	sterile	sterile	sterile

Prova potere battericida con sangue N. 12 (M. di Burger).
Tecnica: suddescritta. — Germe: streptococco Meld. junior.

	Gettate	Prima alcoolterapia	Subito dopo	Dopo 5 m.	Dopo 10 m.
I.	Subito	27 ling.	29 ling.	21 ling.	29 ling.
II.	Dopo 4 ore	15 ling.	15 ling.	45 tubo:	14 ling.
III.	Dopo 8 ore	46 tubo	25 tubo	17 tubo	65 tubo
IV.	Dopo 24 ore	sterile	sterile	sterile	sterile

Prova potere battericida con sangue N. 21.
Tecnica: suddescritta. — Germe: Bacillo di Eberth.

	Gettate	Prima alcoolterapia	Dopo 5 m.	Dopo 15 m.	Dopo 1 h.
I.	Subito	48 ling.	38 ling.	20 ling.	45 ling.
II.	Dopo 4 ore	27 tubo	20 tubo	sterile	30 tubo
III.	Dopo 8 ore	sterile	sterile	sterile	sterile
IV.	Dopo 24 ore	sterile	sterile	sterile	sterile

Controllo numero germi: 42 ling.

Prova potere battericida con sangue N. 22.
Tecnica: suddescritta. — Germe: Bacillo di Eberth.

	Gettate	Prima alcoolterapia	Dopo 5 m.	Dopo 15 m.	Dopo 1 h.
I.	Subito	32 ling.	22 tubo	18 tubo	17 ling.
II.	Dopo 4 ore	48 tubo	sterile	sterile	50 tubo
III.	Dopo 8 ore	sterile	sterile	sterile	sterile
IV.	Dopo 24 ore	sterile	sterile	sterile	sterile

Controllo numero germi: 35 ling.

Passando ora ad una disamina dei risultati delle nostre esperienze, si può osservare che, sotto l'azione dell'alcool somministrato per via endovenosa, si hanno in genere modificazioni del potere battericida del sangue nel senso che questo si presenta per lo più aumentato sia pure in misura non cospicua. Tale aumento però, quando è evidente, risulta massimo entro i primi minuti (5-10) dalla somministrazione dell'alcool, per poi tornare nei limiti normali circa 1 h. dopo.

È da rilevare però che nelle nostre ricerche ci siamo quasi sempre imbattuti con sangui già provvisti di potere battericida per cui dopo la iniezione di alcool questo si è trovato soltanto aumentato modicamente; tale aumento però fu più considerevole nei casi in cui il trattamento terapeutico era già istituito e il potere battericida del sangue era di per sè molto scarso.

L'aumento del potere battericida del sangue, dopo somministrazione di alcool, sarebbe stato da noi notato indifferentemente sia con streptococco viridans che con bacillo di Eberth, ma con più intensità con quest'ultimo.

L'interpretazione di questo aumento del potere battericida del sangue, come abbiamo accennato all'inizio, non è troppo facile; con Dolfini forse è da escludere la possibilità che tale aumento sia dovuto all'azione antisettica propria dell'alcool: la grande diluizione che si verifica nel torrente circolatorio rende insostenibile una tale ipotesi, ed anche esperienze da noi fatte in vitro a questo scopo escluderebbero tale possibilità. In genere per apprezzare in vitro l'azione antisettica dell'alcool (aggiungendo alcool a sangue) occorre arrivare a concentrazioni tali che per determinarle nell'organismo vivente, si dovrebbero somministrare dosi di alcool che senza dubbio riuscirebbero letali.

È quindi forse più logico ritenere che le modificazioni del potere battericida del sangue da noi notate dopo l'iniezione di alcool, possano far parte delle modificazioni immunitarie generali che quasi certamente si verificano per meccanismi da noi sconosciuti, nel corso di questa terapia.

RIASSUNTO E CONCLUSIONI.

Gli AA. hanno studiato, con tecnica appropriata, le modificazioni del potere battericida contro lo streptococco e contro il bacillo di Eberth del sangue di individui ai quali veniva praticata l'alcoolterapia endovenosa. Avendo riscontrato quasi sempre, sia pure in misura non troppo cospicua, un aumento di tale potere battericida dopo la somministrazione di alcool, essi credono di poter affermare che l'alcoolterapia per via endovenosa deve determinare nell'organismo vivente modificazioni notevoli e complesse, tra le quali una parte forse non indifferente va riservata alle modificazioni di carattere immunitario generale; e le variazioni del potere battericida osservate dagli AA. si potrebbero mettere in relazione con tali modificazioni immunitarie generali.

Roma, ottobre 1935.

BIBLIOGRAFIA.

Agnello. Atti Sez. Sic. Federaz. lotta contro la tbc. Seduta 9 marzo 1935.
Bagnaresi. Cit. Riforma Medica, giugno 1934, n. 23.
Bär. Zblatt. f. Gynaekologie, Bd. 8, 1933.
Baroffio e Croce. Ospedale Maggiore Novara, 1933.
Calvi. Policlinico, Sez. Pratica, n. 31. 1933.
Carlotto. Giorn. Med. Alto Adige, fasc. 3, 1933.
D'Ignazio. Abruzzo Medico, n. 6, anno III.
Dolfini. Riv. Patol. e Clin. Tubercolosi, 1934.
Hamburger et Guerin. Presse Médicale, n. 19, 1933.
Furtado y De Silva. Lisboa Medica, ott. 1932.
Izar e Moschella. Minerva Medica, n. 34, 1933.
Greppi e Scotti Douglas. Atti Accad. Medica Lombarda, Milano, 1932.
Laignel Lavastine et George. Presse Médicale, n. 85, 1932.
Landau, Feigin e Bauer. Ibid., 1933.
Lusena. Boll. Ist. Sieroterapico Milanese, Milano, 1931.
Marino. Giornale Clinica Medica, fasc. XVII, 1934.
Maccone. Atti Sez. Sic. Feder. Lotta contro la tbc. Seduta 15 dic. 1933.

PIERI. Policlinico, Sez. Pratica, n. 7, 1933.
RANIERI. Rivista Italiana Terapia, ott. 1933.
SERIO. Riforma Medica, n. 24, 1933.
SERGENT. Bull. et Mém. Soc. Méd. Hôpit. Paris, 1933.
SZAYNA. Polska Gazeta Lezarska, 1931; rec. in Presse Médic., pag. 256, 1931.
SIMONIN et KUNTZ. Presse Médicale, n. 59, 1932.
THURIZ. Wien. Klin. Woch., n. 42, 1930.
VANNUCCI. Giorn. Clinica Medica, fasc. III, 1932.
VIRENQUE. Presse Médicale, n. 54, 1933.

III.

ISTITUTO DI PATOLOGIA SPECIALE MEDICA E METODOLOGIA CLINICA
DELLA R. UNIVERSITÀ DI ROMA
Direttore: Sen. Prof. N. PENDE.

L'arteriosclerosi considerata come malattia distrofica-cirrogena arteriale.

SILVIO DE CANDIA.

La caratteristica principale dell'arteriosclerosi, rappresentata dalla mancanza frequente di carattere sistemico delle lesioni anatomiche e dalla loro topografia multiforme, aveva fino a pochi anni fa limitato il quadro nosografico ed anatomopatologico ed aveva ristretto il campo di studio di tale malattia, la quale era considerata pertanto dagli studiosi da un punto di vista più localistico che generale.

È notissimo difatti che il quadro anatomico più comune, col quale si manifesta l'arteriosclerosi, è quello di una lesione, che a volte colpisce tutte le grosse arterie, mentre risparmia i rami arteriosi intraparenchimali; a volte sono presi dal processo morboso tutti i rami extra ed intraparenchimali di un dato organo, e nessuna traccia si trova negli altri organi; in altri casi infine l'aorta e tutti i suoi grossi rami sono integri, mentre è colpito gravemente il sistema arteriolare di un solo organo (rene specialmente) o di più organi insieme, e così svariate altre forme topografiche asistemiche dell'arteriosclerosi esistono. Ma qualche studio recente anatomopatologico è venuto a convalidare il concetto clinico, già sostenuto da qualche autore, che l'arteriosclerosi (almeno in una gran parte di casi) deve essere considerata come una malattia generalizzata di tutto il sistema arterioso, su base costituzionale, pur potendo prevalere clinicamente ed anatomicamente la lesione di un determinato distretto organico. Difatti, per es., già I. Bauer da qualche anno aveva considerato l'arteriosclerosi come una sindrome prevalentemente da diatesi fibroplastica, ed il mio maestro prof. Pende, l'ha inquadrata sopratutto fra le sindromi metaboliche costituzionali ad espressioni localistiche.

Lo studio più notevole a questo riguardo è stato fatto nel 1932 in Italia dal Reitano, il quale ha studiato accuratamente il caso di una donna di a. 74, che presentava gravissime lesioni arteriosclerotiche in tutto l'albero arterioso extra ed intraparenchimale, ed una serie di lesioni nei parenchimi, assolutamente non comuni, fra le quali quelle del fegato e dello stomaco. Il Reitano conclude che l'arteriosclerosi ha anche un atteggiamento di sistematica al-

terazione arterio-arteriolare, che non risparmia il grande albero arterioso e le sue diramazioni in tutti gli organi, colpendoli, a dipresso, con uguale intensità. Egli pertanto, per questa affezione arterio-arteriolosclerotica sistematica, così come l'ha osservata e descritta, adotta il termine più adatto « di malattia » arterio-arteriolosclerotica. Il complesso anatomopatologico osservato dal Reitano costituiva per allora una rarissima documentazione, a cui non si trovava esatto riscontro, dell'atteggiamento che può assumere l'arteriosclerosi in singolari stati costituzionali.

Quasi contemporaneamente al Reitano, Plesch ha sostenuto la tesi che l'arteriosclerosi è solo uno dei sintomi d'una malattia costituzionale sistematica, che colpisce sopratutto la muscolatura liscia: essa non si limita a questa o quella sezione, ma colpisce in blocco tutto il sistema vasale. Il Plesch respinge nel valutare sistematicamente l'arteriosclerosi la stretta constatazione anatomica delle lesioni locali, respinge la classificazione di Thomas, per cui si distingue una forma nodosa ed una diffusa di arteriosclerosi, e pensa che da uno stretto punto localistico bisogna distinguere praticamente due forme di arteriosclerosi: « l'arteriosclerosi della età, cioè l'arteriosclerosi da eccesso di lavoro nel senso stretto della parola, con le sue parti ateromatose e calcificate come indice di una isteresi prodotta secondariamente per via meccanica, e « la malattia dell'arteriosclerosi » affezione primaria, sistemica, allergica della muscolatura liscia, del simpatico, del tessuto connettivale ».

Tale dottrina del Plesch è degna della massima considerazione, in quanto poggia sopra un fondo indubbio di verità ed ha una riprova in qualche raro caso anatomico, come per es. quello suddetto di Reitano, che prospetta appunto su base anatomopatologica un quadro speciale ed importante di arteriosclerosi.

Ma la rarità di questi quadri di malattia arterio-arteriosclerotica deriva dal fatto, su cui già richiamava l'attenzione nel suo lavoro il Reitano, nonchè Nora Nordmeyer, allieva di Aschoff, che finora l'arteriosclerosi è stata molto di più studiata come arteriosclerosi dei singoli distretti, che come una rappresentazione comparativa di queste lesioni in tutti i distretti arteriosi di uno stesso soggetto. In quest'ultimo senso deve essere orientato lo studio moderno dell'arteriosclerosi e dal punto di vista clinico e dal punto di vista anatomopatologico, e quasi certamente altri casi consimili a quello del Reitano risulteranno con minore rarità.

Così io ho potuto studiare nel giro di pochi mesi due casi di malattia arterio-arteriolo-sclerotica, che sono capitati alla mia osservazione nella Clinica medica di Genova (dal febbraio al settembre 1935) e che formano oggetto di questa mia pubblicazione; essi sono particolarmente interessanti, in quanto, oltre al particolare quadro anatomopatologico, presentano una fisionomia clinica e patogenetica tale da permettere considerazioni interessanti sull'eziopatogenesi della arteriosclerosi.

CASO I. — Dessale G., di a. 53, da Sassari, vedova, sarta.

Nulla di notevole nel gentilizio.

Nata a termine da parto eutocico, ebbe allattamento materno. Dentizione, fonazione e deambulazione ad epoca normale. A 11 a. pleurite secca alla base destra, guarita in pochi giorni. Prime mestruazioni all'età di 12 anni: sono state in seguito sempre regolari per ritmo, quantità e qualità. A 25 a. ha sposato un uomo apparentemente sano, dal quale ha avuto 2 gravidanze a termine: i 2 figli sono viventi e sani. Da circa due anni

è in menopausa, la quale non ha dato particolari disturbi. La malata afferma di essere stata sempre bene fino al settembre 1934, quando cominciò ad accusare diminuzione dell'appetito, dispepsia gastrica a tipo iperacido, senso di costrizione alla regione sternale, astenia generale: si aggiunsero in seguito anche facile senso di nausea e conati di vomito, indipendenti dai pasti, nonchè un certo grado di dimagrimento. Consultato un sanitario, questi le consigliò una opportuna terapia dietetica ed una cura ricostituente; ma perdurando, ed anzi accentuandosi sempre più i disturbi suddetti (specie l'anoressia ed il dimagrimento), nonchè essendosi anche presentati accessi asmatici notturni diagnosticati dal medico curante come accessi di asma cardiaco, si fa ricoverare in Clinica, dove entra il 5 aprile 1935.

E. O.: Soggetto di costituzione brevilinea-megalosplancnica-astenica. Cute e mucose visibili alquanto pallide. Tessuto adiposo sottocutaneo un po' deficiente. Muscoli ipotrofici. Sistema scheletrico normale.

Apparato respiratorio: Esistono segni di catarro bronchiale diffuso, nonchè numerosi rantoli subcrepitanti: esiste anche notevole dispnea, con accessi a tipo di asma cardiaco.

Apparato circolatorio: Area cardiaca aumentata specialmente a carico della sezione sinistra: esiste lieve ectasia aortica. Primo tono alla punta rinforzato ed impuro; secondo tono aortico accentuato e di timbro squillante. Polso duro, teso, ritmico. PMx. 240; PMn. 180 (Boulitte).

Addome trattabile in tutti i suoi quadranti, non dolente alla palpazione. Fegato lievemente ingrandito, con consistenza alquanto aumentata alla palpazione. Milza nei limiti normali.

Apparato digerente: Esiste notevole grado di anoressia, con senso facile di nausea e di vomito. Alvo un po' stitico.

Apparato urinario: Prove della diluizione e concentrazione: Insufficienti (V. esami delle urine).

Apparato neuro-psichico: Nulla di notevole a carico del sistema nervoso di relazione. Dal punto di vista psichico esiste un certo grado di eccitazione psichica con stato ansioso.

Apparato endocrino: Esistono note di distiroidismo, di ipoparatiroidismo e di ipoovarismo.

Esami speciali: Esame emocromocitometrico: Globuli rossi 3.090.000; Globuli bianchi 6500; Hb. 45; V. G. 0,75.

Formula leucocitaria: Neutrofili 74 %; Eosinofili 3 %; Monociti 11 %; Linfociti 12 %.

Sieroreazione di Wassermann, negativa. Azotemia: gr. 0,102 %.

Esame delle urine: Quantità giornaliera cc. 1000. Reazione acida. P. S. 1008. Albumina: tracce. Glucosio: assente. Urobilina: presente.

Esame del sedimento urinario: Alquanti globuli bianchi; rare cellule di sfaldamento delle basse vie; rari cilindri di tipo ialino.

Esame del fondo dell'occhio: Papilla a margini sfumati, con più interessamento a sinistra. Edema peripapillare e paramaculare. Vasi di calibro quasi normale in OD, in OS sono sottili. Emorragie retiniche a fiamma, specialmente in OS. In OD esistono piccole chiazze brillanti, nella regione perimaculare.

Durante la sua degenza in Clinica, nei primi giorni, in seguito alle cure opportune, la malata presentò un certo miglioramento nella sintomatologia subbiettiva; la diuresi si mantenne intorno alla quantità di un litro al giorno: la pressione arteriosa si abbassò a 200/175. Al 14° giorno di degenza la malata fu colpita da un attacco di edema polmonare, con elevazione termica a 38°, mentre la diuresi diminuì improvvisamente a cc. 300 al giorno, con abbassamento contemporaneo della pressione sistolica a 170 mm. di Hg.: fu praticato un salasso abbondante, e cure cardiocinetiche, ma dopo quattro giorni la paziente venne a morte.

Reperto autoptico (fatto dal prof. Fabris, direttore dell'Istituto di Anatomia Patologica della R. Università di Genova). Non si seziona il cranio. Soggetto di statura inferiore alla media. Cute pallida, discreta quantità di grasso. Mancano edemi. Lieve ipertrofia del ventricolo sinistro. Miocardio scolorito, anemico, friabile. Aorta angusta, con placche di degenerazione grassa: sottile il ventricolo destro. Edema intenso bilaterale dei polmoni. Milza molle, poco aumentata di volume. Fegato piccolo, decisamente grasso. Il grasso nel cavo peritoneale è dovunque abbondante. Reni alquanto ridotti di volume, con aspetto esterno granuloso marmorizzato. Consistenza generale non aumentata. L'arteria emulgente è beante ed abbastanza rigida: lo stesso si osserva nelle arterie paren-

chimali ben visibili: assai ridotta la corticale, con alterazione del disegno. Surrenali rammollite; pancreas d'apparenza sclerotico. Lesioni arteriosclerotiche abbastanza accentuate nella parte addominale dell'aorta dilatata, e piuttosto rigide le arterie iliache. Fibromi sottosierosi dell'utero, atrofia degli annessi. Dilatazione vescicale con assottigliamento delle pareti e lieve dilatazione degli ureteri. Stato oligocitemico generale abbastanza accentuato.

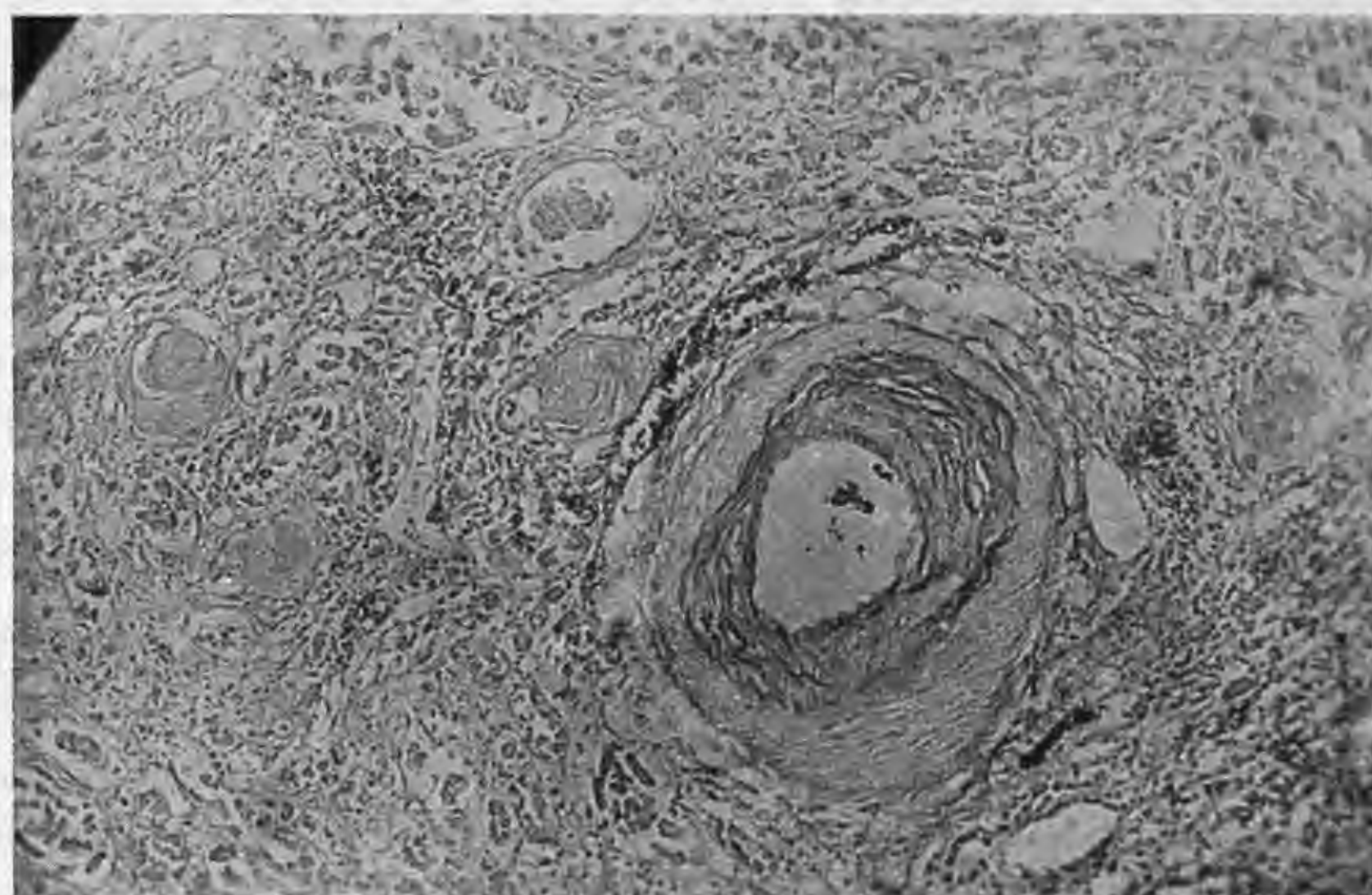



FIG. 1. — Arteriola renale di medio calibro con notevole ipertrofia della tunica elastica interna (orceina-acido picrico).

Reperti istologici: Reni (ematossilina-eosina): Glomeruli per la maggior parte ialini od in via di ialinosi: gli altri si presentano invece notevolmente espansi. I tubuli, sopratutto i contorti, presentano gli epiteli in degenerazione granulo-grassosa. Il connettivo è fortemente aumentato; e frequenti sono pure le infiltrazioni parvicellulari nella corticale. I vasi renali, sia di medio che di piccolo calibro, presentano in genere pareti

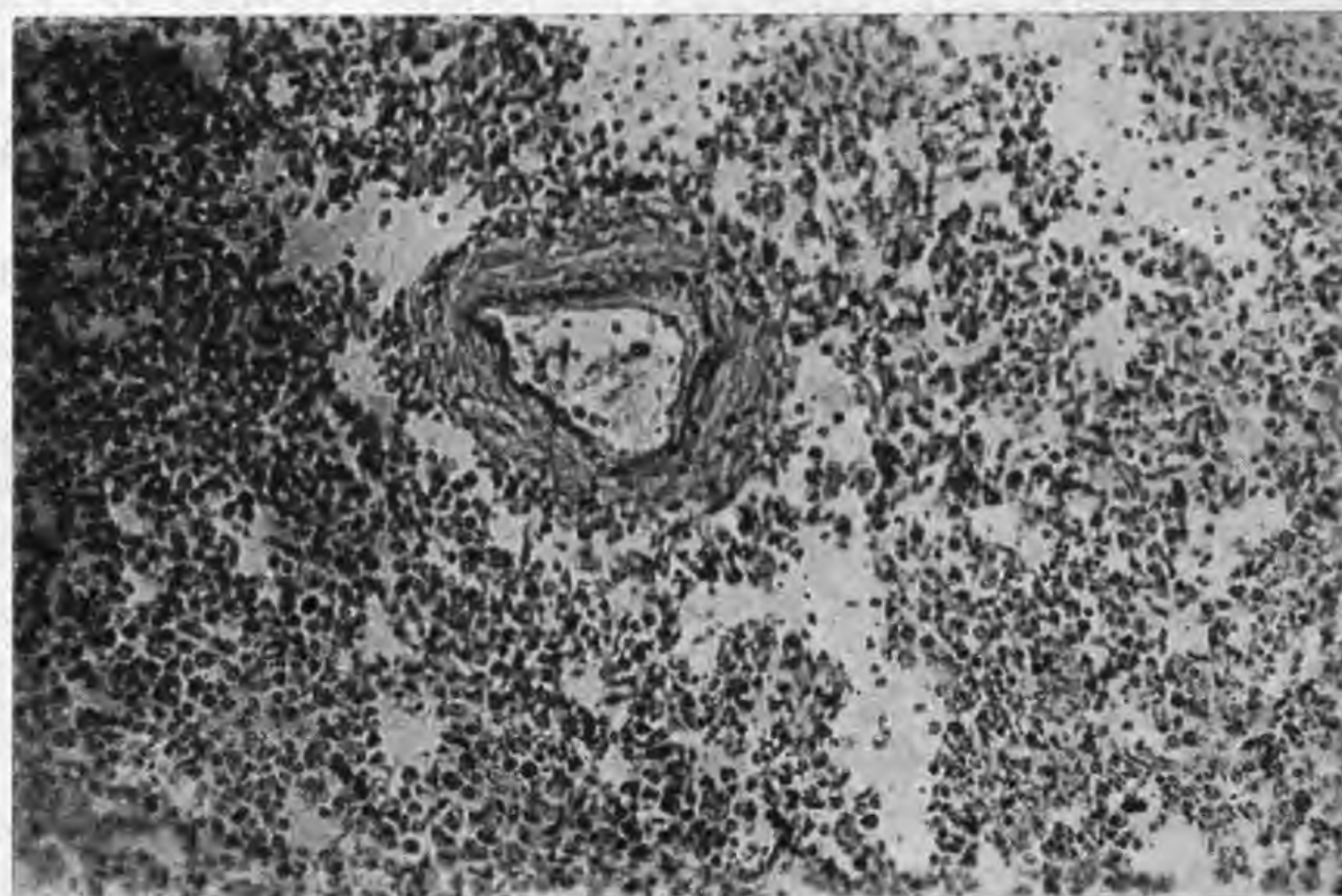



FIG. 2. — Milza (ematossilina-eosina). Atrofia dei corpuscoli malpighiani con vasi a pareti ispessite.

ispessite, con elastica molto sviluppata. La colorazione all'orceina-acido picrico dimostra che la parete elastica dei vasi è ben sviluppata (v. fig. 1), ed in qualche caso essa appare frammentata.

Il van Gieson dimostra uno spiccato aumento del connettivo in toto ed in particolare di quello perivascolare.

Milza: (Ematossilina-eosina): Notevole atrofia dei corpuscoli del Malpighi; trabecole ispessite, lieve fibroadenia; vasi con pareti abbastanza ispessite (vedi fig. 2). L'orceina-

acido picrico mette in evidenza il notevole sviluppo della tunica elastica in molti vasi, con accenno allo spezzettamento in qualche punto, nonchè aumento della sostanza ialina, specie al disotto dell'endotelio intimale.

Il van Gieson dimostra un discreto aumento del connettivo.

Il Sudan III-ematossilina mette in evidenza un'atrofia dei follicoli malpighiani, con vasi a pareti molto ispessite e con cumuli di sostanza sudanofila, specie attorno all'avventizia (vedi fig. 3).

Fegato: (Ematossilina-eosina): Lieve suffusione ematica centrolobulare con atrofia cellulare e diffusione biliare (fegato da stasi); lieve aumento del connettivo porto-biliare. Nulla di notevole nei preperati all'orceina-acido picrico

FIG. 3. — Milza (Sudan III-ematossilina). Atrofia dei follicoli malpighiani, con vasi a pareti molto ispessite e con cumuli di sostanza sudanofila.

Tiroide: Vescicole grandi, molto ricche di sostanza colloide, munite di epitelio basso: esiste qualche arteriola a pareti un po' ispessite. Notevole congestione.

Surreni (Ematossilina-eosina): Fortemente congesti: corticale ricchissima di lipoidi, con connettivo normale. Nulla di notevole nei preparati all'orceina.

CASO II. — G. Pietrasanta, di a. 53, incisore, ammogliato, da Bergamo.

Nulla di notevole nell'anamnesi famigliare, tranne che una sorella morì di cardiopatia. Nato a termine per parto eutocico. Morbillo a 3 anni; polmonite a 9 anni; bronchite acuta a 10 a.; pleurite essudativa destra durata più di un mese, a 11 anni.

Ai primi del febbraio 1935 cominciò ad avvertire affanno negli sforzi ed accessi più o meno notevoli di asma cardiaco: non edemi, non versamenti. Continuando ed anzi aggravandosi tali disturbi, entra in Clinica il 14 marzo 1935.

E. O.: Soggetto di costituzione longilinea astenica. Stato scadente di nutrizione, non edemi cutanei.

Apparato respiratorio: Esistono segni clinici e radiologici di versamento libero nella pleura sinistra (con caratteri di trasudato) ed ispessimenti pleurici interlobari e basali a destra. Nulla di notevole nel parenchima polmonare.

Apparato circolatorio: Area cardiaca assoluta molto ingrandita, specie a sinistra: urtto della punta al VI intercostale sull'ascellare anteriore. 1° tono accentuato e lievemente impuro. Modica ectasia aortica, con II tono aortico accentuato. Polso abbastanza teso, contratto, ritmico: PMx. 230; PMn. 160 (Boulitte).

Addome: Esistono segni di modica ascite libera (trasudato).

Fegato: Limite superiore alla VI costola sull'emiclaveare; margine inferiore debordante di due dita trasverse dal bordo costale, regolare, un po' dolente.

Milza non palpabile.

Apparato digerente: Anoressia, nausea, conati di vomito. Alveo un po' stitico.

Reni: Prova della diluizione insufficiente; discreto potere di concentrazione (vedi esami urine).

Apparato endocrino: Note di distiroidismo, ipoparatiroidismo, ipogenitalismo.

Sistema neuropsichico: Nulla di notevole, tranne un certo grado di eccitazione psichica.

Esami del sangue: Globuli rossi 3.810.000; Globuli bianchi 4000; Hb. 86; V. G 0,89. Formula leucocitaria: Neutrofili 81 %; Eosinofili 1 %; Linfociti 6 %; Monociti 12 %. Sieroreazioni di Wassermann e di Kahn negative. Glicemia gr. 0,85 ‰; Azotemia gr. 0,50 ‰.

Esame delle orine: Quantità giornaliera: cc. 1200; P. S.: 1015; Reazione acida; Albumina: gr. 0,25-050 ‰. Sedimento urinario: Esiste un discreto numero di globuli bianchi ben conservati e qualche emazia; non cilindri, nè cellule renali di qualsiasi specie.

Esame del fondo dell'occhio: Nulla di notevole.

Durante la sua degenza in Clinica, nonostante le cure adatte, il malato è andato progressivamente peggiorando, specie nelle sue condizioni circolatorie, finchè muore in completa asistolia il 4 maggio 1935.

Reperto autoptico (fatto dal prof. Fabris, direttore dell'Istituto di Anatomia Patologica della R. Università di Genova).

FIG. 4. — Milza (orceina-acido picrico). Infiltrazione di sostanza ialina fra l'intima e la media delle arteriole.

Non si seziona il cranio.

Edemi allo scroto ed agli arti inferiori. Cuore piuttosto voluminoso, con notevole grado di ipertrofia del ventricolo sinistro. Non vizi valvolari. Miocardio di aspetto torbido. Trombo parietale all'apice del ventricolo sinistro. Coronarie con discreto grado di ateroma. Notevole grado di ateroma aortico con aumento verso le parti toraciche ed addominali. A sinistra raccolta pleurica libera, a tipo trasudato: polmone edematoso, congesto; fatti di sclerosi apicale. A destra raccolta liquida, aderenze pleuriche diffuse e tenaci; sclerosi apicale, congestione ed edema. In due zone (lobo inferiore e medio) accenni alla carnificazione (probabilmente da pregresso processo polmonitico). Nel cavo addominale molto liquido. Milza di volume piccolo, dura alla palpazione ed al taglio. Fegato congesto e duro. Reni con superficie esterna leggermente e finemente granulosa, congesti, con riduzione del parenchima a spese della corticale.

Reperti istologici: Reni (ematossilina-eosina): Integrità delle capsule di Bowmann: i glomeruli in gran parte presentano le anse vuote di sangue; talvolta sembrano rimpiccioliti e qualcuno presenta una tendenza alla ialinosi. Vi è notevole ispessimento della parete delle arteriole, comprese quelle efferenti. Qualche rara arteriola con scarsi depo-

siti di ialina fra l'intima e l'elastica. Gravi processi degenerativi dei tubuli, i quali in molti punti sembrano spogliati del loro epitelio.

Milza (ematossilina-eosina): Capsula alquanto ispessita: ispessimento di molte trabecole. Numerosi e sviluppati follicoli. Le pareti di quasi tutte le arteriole sono ispessite. Modico accenno in qualche tratto alla fibroadenia follicolare. È notevole l'accumulo di masse ialine nelle pareti delle arteriole (specie follicolari), talvolta ad anello concentrico, talvolta più o meno eccentrico, fra l'intima e la media (v. fig. 4). A volte la ialina non si presenta a blocchi fra l'intima e la media, ma invece diffusa fra gli strati della media. La jalinosi, costante nelle arteriole, manca al contrario nelle arterie trabecolari di grande calibro, che però sono ispessite ugualmente.

I preparati all'orceina-acido picrico dimostrano normali gli apparati elastici della capsula e delle trabecole. Nelle arteriole si nota in maniera evidentissima che la ialina

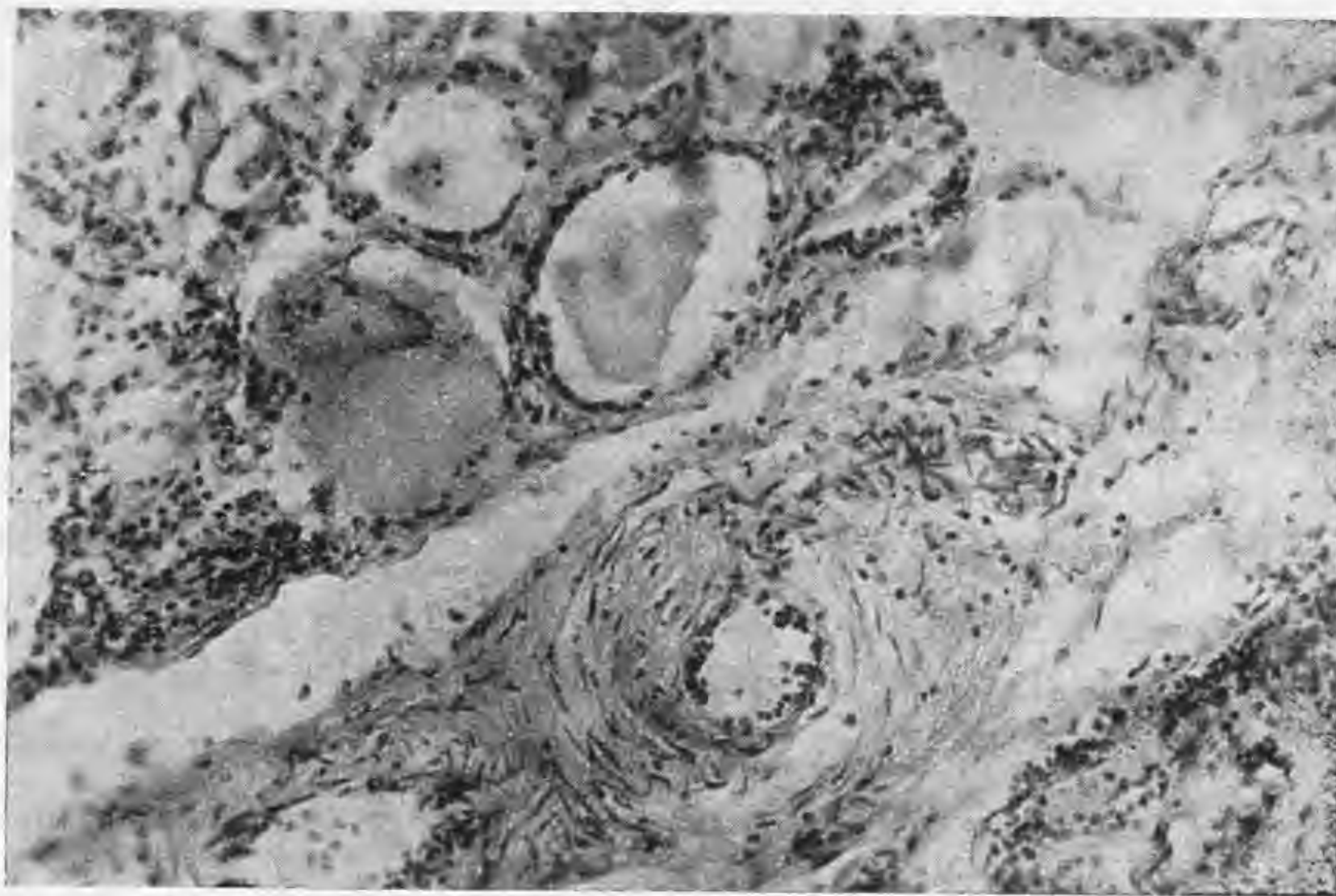



Fig. 5. — Tiroide (ematossilina-eosina). Vescicole ampie, ripiene di secreto; discreto ispessimento di un'arteriola.

trovasi fra l'endotelio dell'intima e la tonaca elastica interna, che in qualche punto sono come interrotti e spezzettati.

Ematossilina-Sudan III. Esiste un abbondante deposito di sostanza sudanofila, sottoforma di fine polverio nella capsula e nelle travate, sottoforma di granulazioni lipidiche più grosse nelle pareti delle arterie di medio calibro, mentre le arteriole follicolari presentano nella loro parete grossi blocchi di sostanza sudanofila.

Fegato (ematossilina-eosina). Dilatazione spiccata della vena centrale, atrofia delle cellule epatiche centrolobulari con spiccata dilatazione e congestione dei capillari. Le cellule epatiche mediolobulari presentano segni di degenerazione torbido-grassa e forte infarcimento biliare. Le cellule della periferia del lobulo sono relativamente ben conservate. Nulla di notevole negli spazi porto-biliari. Si ha dunque il reperto di un fegato da stasi.

Tiroide (ematossilina-eosina). Acini tiroidei forniti di epitelio basso, con cavità ampie, ricche di secreto. Tessuto interstiziale piuttosto abbondante, con vasi molto congesti. Esiste un ispessimento discreto di qualche arteriola (v. fig. 5).

Clinicamente i due casi su riportati non presentano particolari note, poichè la sintomatologia da essi presentata è abbastanza comune nell'arteriosclerosi a prevalente forma cardio-renale e notissima, perchè io mi soffermi su di essa. Alcuni dati clinici degni di rilievo riguardano invece l'età non molto avanzata dei soggetti (a. 53), ed il decorso rapido e quasi maligno dell'affezione arteriale: su quest'ultimo fatto ritornerò in seguito.

Un fatto importante inoltre è dato dalla mancanza nei casi da noi osservati di agenti eziologici tossici od infettivi speciali, nonchè dallo speciale

habitus costituzionale dei soggetti, (habitus brevilineo astenico nel 1° caso, e longilineo astenico nel 2°, con note in tutti e due di distiroidismo — ipoparatiroidismo — ipogenitalismo e segni di spasmofilia costituzionale). Occorre richiamare l'attenzione anche sul dato interessante che in tutti e due i casi si trova nell'anamnesi la presenza di un'affezione respiratoria (pleurite secca nel 1° caso, nel 2° caso essudativa), di probabile natura tubercolare. Dal punto di vista anatomico abbiamo una arteriosclerosi diffusa all'aorta ed alle sue diramazioni, nonchè alle arterie intraparenchimali del cuore, dei reni, della milza, della tiroide, nonchè una sclerosi atrofica del pancreas e delle ovaie nel 1° caso: (non ci è stato possibile esaminare altri organi, perchè l'autopsia era soltanto parziale). In complesso dunque un quadro anatomopatologico di « malattia » arterio-arteriosclerotica, secondo il concetto del Reitano, come abbiamo già detto. Non è il caso di soffermarsi sul reperto istopatologico dei reni nei nostri due casi, poichè esso è di osservazione abbastanza comune nell'arteriosclerosi; al contrario sono degni di particolare rilievo i reperti istologici a carico della milza, e specie della tiroide.

La milza, oltre ad un'atrofia dei corpuscoli di Malpighi, presenta a carico delle pareti arteriose un ispessimento più o meno marcato, sia delle grosse diramazioni intraparenchimali e dei rami trabecolari, sia delle arteriole, specie follicolari, che in alcune zone sembrano quasi obliterate: in queste ultime è evidente anche un discreto grado di ialinosi disposta a blocchi fra l'intima e la media, oppure diffusa fra gli strati della media, nonchè di liposi.

Il reperto istologico di questa milza è stato anche riportato da Bufano nella sua recentissima monografia sulle splenomegalie. Tali deposizioni di sostanza ialina e di materiale lipoideo nelle arteriole, sono state osservate nella milza dal Reitano nel caso su riferito: anche Stilling e Lubarsch avevano già osservato il reperto di materiale ialino nelle milze di soggetti arteriosclerotici, mentre il Bastai nel suo bel lavoro sull'arteriosclerosi splenica non lo riporta.

Nel fegato dei nostri casi esistono in complesso soltanto le note del fegato da stasi, al contrario del caso di Reitano, in cui vi era un quadro di arteriosclerosi intraparenchimale.

Il reperto più interessante e più raro nei due casi da me studiati riguarda la glandola tiroide, che presenta gli acini forniti di epitelio basso, le cavità ampie, ricche di sostanza colloide, aumento del connettivo interstiziale, e le arteriole a pareti ispessite, oltre ad un discreto grado di congestione diffusa di tutta la ghiandola. Questo quadro istologico della tiroide fa riscontro al reperto clinico di una disfunzione della tiroide nei soggetti da me studiati, la quale è piuttosto di frequente osservazione negli arteriosclerotici cardiorenali, specie scompensati, e si associa spesso a segni di ipoparatiroidismo.

Dallo studio dei nostri due casi risulta dunque che si tratta di una « malattia » arterio-arteriolo-sclerotica affine a quella descritta dal Reitano, sebbene il caso osservato da questo autore fosse più completo e più esteso dei miei. Ad ogni modo essi dimostrano ugualmente come lo studio moderno dell'arteriosclerosi deve essere condotto in maniera più sistemica e più generalizzata, specie come studio esteso al sistema arteriale dei vari parenchimi, specie di alcuni parenchimi ancora pochissimo studiati, per es. l'apparato digerente, la cute, i muscoli (Reitano), nonchè secondo me anche di tutto

l'apparato endocrino, che purtroppo ragioni di sezione non hanno permesso di fare al completo nei casi da me studiati. Ma altre considerazioni interessanti possono scaturire da questi due casi, considerazioni in rapporto alla patogenesi ancora così discussa della malattia arteriosclerotica. In essi mancano difatti dal punto di vista eziologico i comuni fattori tossici od infettivi di tale malattia, se si eccettuano le pleuriti sofferte di probabile natura tubercolare. Nel secondo caso gli esiti di una pregressa infezione tubercolare sono evidenti sottoforma di una sclerosi dei due apici, e di diffuse aderenze pleuriche basali a destra. Anche in altri malati di arteriosclerosi generalizzata, specie a forma cardio-renale, capitati nella nostra clinica, ho riscontrato con frequenza l'esistenza di una pregressa affezione respiratoria tubercolare di tipo linfatico ed a tendenza fibrosica.

Nei due casi da me studiati bisogna dare la massima importanza, nella genesi del processo arteriosclerotico, ad un fattore costituzionale inteso come ipoplasia e meiopragia costituzionali dell'apparato vasale arterioso, predisposto pertanto all'usura precoce nell'espletamento delle sue attività emodinamiche. È risaputo che alcuni soggetti presentano costituzionalmente, oltre ad un certo grado di ipoplasia cardiaca, una ipoplasia del sistema arterioso (tale fatto è dimostrato chiaramente dall'esistenza di una angustia aortica nel nostro primo caso) con ipotonia dello stesso e tendenza agli spasmi per una neurosi vegetativa vasomotoria. In questi soggetti, ai quali appartengono i casi da me studiati, l'arteriosclerosi assume spesso una particolare forma, cioè una forma grave diffusa extra ed intraparenchimale, e può essere considerata secondo me, al pari di altre sindromi cirrosiche costituzionali, di cui mi sono altrove occupato (per es. la cirrosi epatica giovanile, il diabete giovanile ipoplastico, il rene grinzo giovanile genuino, ecc.), come una malattia distrofica-cirrogena del sistema arteriale su base costituzionale, malattia che rientra nel vasto gruppo delle mesenchimosi. Tale forma particolare di arteriosclerosi, al contrario della forma più comune e più frequente di questa malattia, che, come è noto, colpisce le costituzioni brevilinee-megalosplancniche-pletoriche (con sistema arteriale costituzionalmente iperplastico, con note di iperpituitarismo-ipersurrenalismo-ipergenitalismo), si manifesterebbe in soggetti ipoplastici linfatici-astenici (spesso di tipo longilineo), con eccesso di stroma (mesenchima) rispetto al parenchima, con speciale orientamento endocrino-vegetativo costituzionale (distiroidismo-ipoparatiroidismo-ipogenitalismo con note di spasmofilia e di distonia vegetativa, specie sottoforma di neurosi vasomotoria), con frequente torpore funzionale del fegato, e con tendenza alla stasi intestinale, con consecutivi facili fenomeni di autointossicazione.

In tali soggetti a lungo andare possono secondariamente e progressivamente svilupparsi nel sistema arteriale (specie nella porzione muscolo-elastica regolata normalmente nel suo trofismo e nel suo ufficio propulsore del sangue verso la periferia dal sistema neuroormonico) le lesioni degenerative e sclerotiche caratteristiche dell'arteriosclerosi, con o senza il concorso di fattori tossici od infettivi. Tali malati rientrerebbero nel gruppo dei cosidetti ipertesi pallidi di Volhard.

Del resto già qualche anno fa l'Aresu, nel suo pregevole studio sull'arteriosclerosi, dava la massima importanza nella patogenesi dell'arteriosclerosi

alla ipotonia della tonaca media arteriosa, in qualunque modo essa si produca, sia primitivamente, sia secondariamente ad uno spasmo, e qualunque sia la influenza (batterica, tossica, neurotica, ecc.), che ha agito sul sistema nervoso angiomotore, modificandone il tono. E più recentemente il Plesch, come ho già detto, veniva quasi alle stesse conclusioni nel suo lavoro intitolato « Atonia delle arterie e arteriosclerosi ».

In alcuni casi è da tener presente l'eventuale importanza come fattore favorente il processo morboso arteriolare una infezione tubercolare pregressa a tipo fibrosico. Nè bisogna dimenticare la notevole importanza, che assumono, come fattore occasionale, le emozioni ripetute ed i traumi psichici, in quanto trattasi di soggetti iperemotivi od anche neuropatici.

Questi casi di arteriosclerosi diffusa, spesso famigliari, sarebbero caratterizzati da una latenza ed insidiosità del processo morboso, che progressivamente, va stabilendosi nell'organismo e che poi si manifesta improvvisamente, quasi in pieno benessere, con un carattere di particolare gravità e rapidità di decorso, senza la possibilità di periodi di tregua e di relativo compenso circolatorio funzionale.

RIASSUNTO.

L'A. ha studiato clinicamente ed anatomicamente due casi di arterio-arteriosclerosi diffusa, intra ed extraparenchimale, a prevalente sintomatologia cardio-renale, in due soggetti di a. 53, con costituzione ipoplastica linfatica-astenica, con note di distiroidismo-ipoparatiroidismo-ipogenitalismo, di spasmofila e di distonia vegetativa, specie sotto forma di neurosi vasomotoria.

Nei soggetti con questa speciale costituzione, i quali si differenziano nettamente da quelli, in cui più frequentemente si stabilisce l'arteriosclerosi (brevilinei-megalosplancnici-pletorici), la malattia assume spesso una forma più diffusa e più grave, e può essere considerata, secondo l'A., al pari di altre sindromi cirrosiche costituzionali, come una malattia distrofica-cirrogena (del sistema arteriale) su base costituzionale.

BIBLIOGRAFIA.

ARESU. *L'arteriosclerosi*, Milano, 1927.

BASTAI. Lo sperimentale, 1913.

BAUER J. *Konstit. Disposition zu Inn. Krankh.*, Berlin, Springer, 1924.

BUFANO. *Su la patologia e la clinica delle splenomegalie cosidette primitive*. Pozzi edit. Roma, 1935.

DE CANDIA. Accademia Medica, Genova, n. 23, 1930.

ID. Policlinico, Sez. Pratica, giugno 1933.

ID. Minerva Medica, n. 31, 1935.

GALLI. *L'arteriosclerosi e il suo trattamento*. Soc. Editr. Libraria, Milano, 1926.

NORDMEYER NORA. Ziegler's Beiträge, Bd 86, 1931, pag. 149.

PENDE. *Trattato sintetico di patologia e clinica medica*, vol. III, Edit. Principato, Messina, 1929.

PLESCH. Policlinico, Sez. Medica, n. 4, 1932.

REITANO. Archivio Italiano di Anatomia e Istologia Patologica, maggio-giugno 1932.

THOMA. Virch. Arch., Bd. 245, 1923.

IV.

ISTITUTO DI CLINICA MEDICA GENERALE DELLA R. UNIVERSITÀ DI CAGLIARI.
Direttore: Prof. MARIO ARESU.

Il ricambio idrico nelle ipertermie neuro-vegetative (*)

E. PUXEDDU, aiuto e docente — E. MANUELLA, interno.

Le ricerche che saranno esposte in seguito fanno parte di un vasto piano di lavoro che si è svolto in Clinica fin dal 1933, a proposito di alcuni soggetti che presentavano una ipertermia abituale, la quale per l'assenza di qualunque sintomatologia clinica riferibile a lesioni organiche in atto, per la mancanza di fattori infettivi o tossici che potessero sostenerla, per la negatività di tutte le indagini sierologiche, batteriologiche, biologiche e radiodiagnostiche, doveva interpretarsi come una ipertermia legata allo speciale orientamento neuro-endocrino dei soggetti esaminati. Non vogliamo entrare a discutere quale possa essere il meccanismo patogenetico di questo tipo di ipertermia, nè quale la turba della termogenesi e della termoregolazione che le produce.

Sopratutto nei riguardi della termogenesi è così aperta la questione sui centri termoregolatori, sul loro modo di agire e persino sul loro numero e sulla loro sede, che non è il caso di addentrarsi in una disamina al riguardo. A noi basta di poter affermare che esistono, come anche Troisier, Ferrannini L., Pende, Aresu ed altri affermano, delle ipertermie le quali devono essere messe sul conto di disfunzioni di singole o di diverse ghiandole endocrine (febbre surrenalica, febbre genitale, tiroidea) o di distonie del sistema vago-simpatico (febbri nervose).

Anche Marañon, che pure si mostra molto restio e forse eccessivamente guardingo, nello stabilire la natura di una determinata febbricola, discutendo la sua vasta casistica di distermici ammette che in qualche individuo si possa considerare il rialzo termico come unica conseguenza di disfunzioni endocrine o di distonie vago-simpatiche.

Affermata così l'esistenza di tipi speciali di distermie da disfunzione neuro-endocrina, diremo che mentre alcuni autori come Pende, Aresu, Marañon si sono occupati di classificare i diversi tipi di febbricola, fra i quali rientrano quelli che a noi interessano in modo speciale, mentre si legge che si riscontrano con una certa frequenza nella pratica delle ipertermie di cui non si riesce a trovare una causa se non in turbe della funzione neuro-endocrina, mentre si discute sulla curva febbrile più frequentemente presentata da questi pazienti e si notano numerosi fatti derivanti dalla semplice indagine clinica, come ad esempio la maggior frequenza delle ipertermie di questo tipo nell'età giovanile, il loro prevalere nel sesso femminile, la frequente osservazione

(*) L'esecuzione pratica delle ricerche che formano oggetto del presente lavoro è opera del dott. MANUELLA; la sintesi bibliografica, la stesura del lavoro e le conclusioni appartengono invece al prof. E. PUXEDDU.

di maggiori innalzamenti termici nel periodo mestruale e premestruale ecc., mancano invece delle ricerche sistematiche, le quali mirino a precisare le modificazioni del ricambio generale, lo stato di funzione del sistema neurovegetativo, di quello endocrino e di quegli altri organi e sistemi che più e maggiormente intervengono nel meccanismo della termogenesi e della termoregolazione.

Le uniche ricerche che abbiano affrontato lo studio del metabolismo negli stati ipertermici risalgono al 1919 e sono di Mayer. Il quale potè osservare e seguire 17 individui con lieve ipertermia non riferibile a processi infettivi di alcun genere. Si trattava invece di individui nervosi, gracili, facilmente irritabili, che presentavano note manifeste di ipertiroidismo. Il ricambio studiato in 6 di questi soggetti ha dimostrato che non si osservano modificazioni di esso anche quando i rialzi termici persistono ininterrotti per diverse settimane. Il bilancio azotato ad esempio non fu trovato in eccedenza, come non fu riscontrata iperglicemia a digiuno. In questi stessi individui il Mayer osservò un ritorno della temperatura verso la norma con la somministrazione di antitiroidina e in queste condizioni il ricambio mantenne lo stesso equibrio, come durante il periodo di ipertermia.

Nei riguardi del ricambio idrico di questi particolari infermi nella bibliografia non si trova nulla, come del resto non si trova uno studio esauriente dell'argomento neanche a proposito degli stati febbrili veri e propri, se si eccettuano poche notizie sporadiche che vale la pena di riassumere, prima di passare all'esposizione delle ricerche.

Fra i diversi meccanismi che tendono a mantenere in equilibrio la temperatura corporea l'acqua occupa una posizione di prim'ordine tanto che Smidth e Mendel credono di poter asserire che è sopratutto l'acqua che mantiene la temperatura cellulare.

L'evaporazione dell'acqua polmonare e cutanea, l'eliminazione dell'acqua attraverso i reni costituiscono infatti fattori importantissimi della termoregolazione. Il sudore è capace di eliminare l'ottava parte delle calorie che si producono per le combustioni organiche e un'importanza anche maggiore ha la evaporazione polmonare, specie in quegli animali che, come il cane, sono privi di ghiandole surodipare (Richet).

Ed è importante il fatto che non solo esiste la capacità di una reciproca compensazione funzionale, fra sudorazione, eliminazione urinaria, eliminazione di acqua attraverso i polmoni, ma questi singoli meccanismi sono anche sensibili a condizioni ambientali per cui possono reciprocamente variare il loro ritmo-funzionale. Così se un soggetto che entri facilmente in traspirazione si trova in ambiente caldo la quota d'acqua eliminata per la cute (fra 600-700 cc. nella 24 h. secondo Labbé e Violle), aumenterà notevolmente, mentre in un ambiente freddo e in quei soggetti che difficilmente sudano è il rene che elimina la maggior quantità di acqua.

Lo stesso si dica della eliminazione di acqua attraverso i polmoni che è influenzata dalla temperatura, dalla pressione e dallo stato di umidità dell'ambiente (Rubner e Levashew). L'acqua d'altra parte favorisce la conservazione del calore organico e permette un rapido equilibrio di temperatura nei diversi tessuti, riducendo così al minimo i danni delle variazioni di temperatura che possono verificarsi in territori circoscritti (Henderson). Woodyatt attribuisce all'acqua tale importanza nel meccanismo della termoregolazione,

da ritenere che molti disturbi di questo equilibrio siano dovuti sopratutto a un difetto di parallelismo fra acqua e colloidi cellulari. Questa convinzione deriva dal fatto che l'autore ha osservato con Balcar e Sansum l'insorgere di ipertermie accentuate iniettando nel cane, per via endovenosa, una soluzione concentrata di destrosio, ipertermie che si spiegherebbero con un aumento della concentrazione del sangue e con un deficit acquoso tissulare che ne è la conseguenza.

Pare certo che la disidratazione induca una ritenzione di calore: Langlois e Gautrelet hanno dimostrato infatti che animali in stato di inanizione, la quale conduce a notevoli perdite di acqua, muoiono con forte ipertermia che coincide con l'aumento della densità del sangue.

Cohn e poi Eckert hanno dimostrato inoltre che sotto l'influenza del calore si compiono dei movimenti di acqua dai vari tessuti verso il sangue, e spostamenti importanti di acqua esisterebbero, secondo Toenniessen nella febbre in dipendenza della frequente ritenzione di acqua e di sali che si osservano durante gli aumenti della temperatura corporea; in certi casi anzi, secondo l'autore tedesco, i veleni febbrili potrebbero perfino dar luogo ad un aumento della permeabilità delle pareti vasali e produrre perciò edemi.

Del resto la possibilità di ritenzione acquosa durante la febbre alta e prolungata è nozione vecchia che ha ricevuto conferma da ricerche riferite da Morawitz e da Nonnenbruch. Tale ritenzione idrica si verificherebbe in seno a diversi tessuti (muscoli, fegato, cute) e nel sangue stesso si troverebbe una quantità di acqua superiore alla norma. (Schwenkenbecher e Inagachi). La ritenzione di acqua pare dovuta però, più che alla febbre, ai fenomeni di inanizione che si producono sempre negli stati febbrili prolungati e non sarebbe escluso che altri fattori, come particolari sostanze, turbe neurovegetative e del metabolismo organico, cooperassero al fenomeno della ritenzione idrica (Morawitz e Nonnenbruch).

Queste poche notizie sparse nella vastissima bibliografia che si riferisce al metabolismo idrico e alla febbre sono veramente scarse e assai imprecise per poterci dare un esatto criterio del comportamento dell'acqua nelle ipertermie in genere, dove, qualunque sia la loro natura, ben più vasti e complessi devono essere i disturbi della regolazione idrica se si pensa soltanto ai fatti che comunemente si osservano in individui febbricitanti e cioè la dispnea, la sete, la sudorazione e la secchezza della cute, l'oliguria o la poliuria critica e così via, fatti tutti che depongono per una larga partecipazione del ricambio dell'acqua alla regolazione della temperatura corporea.

Il nostro scopo è stato dunque quello di studiare in un certo numero di infermi il ricambio idrico dato che questo campo del metabolismo generale ha una particolare importanza specialmente nella dispersione del calore. Numerose prove sono state proposte per lo studio di questa materia; esse si confondono e sono intimamente connesse con alcune delle prove adottate in Clinica per lo studio della funzione renale e come queste perciò ricche di pregi, ma non esenti da difetti. Gli uni e gli altri sono noti ed è inutile soffermarcisi.

Ci siamo naturalmente serviti di quei metodi che sono più noti e più comunemente usati nella pratica e precisamente della prova di Adler e Volhard, di quella di Landau e Pap e della prova di Gilbert.

La prova di Adler e Volhard o prova di diluizione e concentrazione è così

universalmente nota nelle sue linee generali da rendere inutile una qualunque descrizione di essa. Non si tratta, in fondo, che di una modificazione della vecchia prova di Albarran o della poliuria sperimentale. Tanto la tecnica adottata da Albarran quanto quella preferita da Adler e Volhard sono state molto discusse specialmente dagli autori francesi (Violle, Chabanier, Lobo-Onell ecc.).

La pratica clinica però insegna che la prova di Adler e Volhard non solo ha valore per i ragguagli che può offrirci circa lo stato funzionale dei glomeruli (diluizione) e dei tubuli (concentrazione), che complessivamente costituiscono la secrezione renale, ma è anche utile per un apprezzamento della eliminazione acquosa attraverso il rene, la quale risulta da un insieme di fenomeni (movimenti di acqua fra sangue e tessuti da un lato, intervento renale d'altro) a cui è sottoposta l'acqua da quando viene introdotta nell'organismo fino al momento della sua eliminazione.

Nell'eseguire la prova della diluizione bisogna mettersi al riparo da molte cause di errore capaci di falsare il risultato della ricerca. La presenza di edemi per esempio in via di formazione o che stanno per scomparire, una dieta tipo o iperclorurata sono fattori che possono influire in vario senso nella valutazione della prova. Questa può del resto variare anche per altre cause: per esempio la fame, la sete, i sudori, le diarree, i vomiti, le psicopatie, le epatopatie, la presenza di essudati o trasudati cavitari, la debolezza cardiaca, la ipotensione ecc., senza contare le cause meccaniche, insiste sopratutto nello stomaco, che ritardino in qualche modo l'assorbimento dell'acqua ingerita (stenosi piloriche, ptosi gastriche, gastriti croniche ecc.). Le caratteristiche dell'esito normale della prova di diluizione si possono così riassumere:

1) eliminazione della quasi totalità dell'acqua introdotta, oppure eliminazione eccedente, con emissione nella seconda o al più nella terza mezz'ora della massima porzione, che si aggira intorno ai 500 cc. Si ha così un tipico aspetto della curva di eliminazione caratterizzata da una brusca ascesa e da una discesa rapida da prima, più lenta nel secondo tempo;

2) in generale i 2/3 del liquido vengono eliminati nelle prime due ore;

3) discesa del peso specifico a 1004-1001 nelle prime due ore con successivo e progressivo ritorno verso i valori normali.

Il cattivo risultato della prova è invece contrassegnato dai seguenti fatti:

a) Eliminazione complessiva di acqua inferiore a quella introdotta (opsiuria) con eliminazione di piccole frazioni nell'unità di tempo e senza spiccato prevalere di alcune di queste sulle altre. Ne deriva una curva a largo *plateau;*

b) Scarsa discesa dei valori del peso specifico.

Per quanto riguarda la prova della concentrazione, un rene sano aumenta rapidamente la densità dell'urina mentre ne diminuisce progressivamente la quantità. Se questa funzione diminuisce si può avere o l'emissione di discreta quantità di urina, superiore a quella che può essere il contenuto idrico della dieta secca, ma con peso specifico che si mantiene basso fra 1010-1012 (nel qual caso pare esistere una funzione compensatrice da parte del glomerulo) oppure la quantità di urina emessa è minima, ma il peso specifico è sempre basso.

Per la prova di Landau e Pap, previo conteggio dei globuli rossi e determinazione dell'indice refrattometrico del siero di sangue si pratica al paziente una fleboclisi di soluzione isotonica di Na Cl (0,75 %) di un litro. Il

conteggio dei globuli rossi e la determinazione refrattometrica si ripetono dopo la fleboclisi a distanza di 15'-30'-60'-2-4-6 ore.

La prova ha per scopo evidente quello di seguire le modificazioni dell'idremia attraverso il variare degli elementi morfologici del sangue e del contenuto albuminoideo del siero. Si avvicina perciò questa prova a quelle che seguono le modificazioni dell'idremia attraverso dosaggio dell'emoglobina, la determinazione della pressione osmotica ecc.

Pellegrini, controllando col metodo di Burker le modificazioni dell'emoglobina conseguenti alla rapida introduzione in circolo di soluzioni isotoniche di Na Cl, ha visto che ad esse segue una diluizione immediata del sangue, proporzionale alla massa liquida iniettata e alla massa del sangue proprio del soggetto. Questa diluizione, che raggiunge il massimo alla fine della fleboclisi, decresce rapidamente nello spazio di 20-25'. Contemporaneamente alla diluizione del sangue si ha pure una diminuzione della pressione colloidosmotica di esso in rapporto, secondo Pellegrini, ad una reale diminuzione dell'albumina del siero. Alle modificazioni ematiche fa riscontro un aumento della diuresi controllata col cateterismo, aumento che si inizia subito dopo la fine della fleboclisi per raggiungere un massimo del 500 % in coincidenza della massima idremia. Questi reperti sperimentali fanno pensare al Pellegrini che esistano veramente stretti rapporti fra idremia e diuresi, dato che la diuresi aumenta quando comincia la diluizione del sangue, che l'aumento della prima è massimo quando è massimo quello della seconda e che vi è corrispondenza fra durata dell'idremia e della diuresi. Uguale comportamento si osserva anche con la assunzione orale di acqua, salvo il ritardo dei due fenomeni, corrispondente al tempo di assorbimento dell'acqua (Pellegrini).

L'idremia non pare provocata soltanto dalla quantità di liquido che si introduce nelle vene perchè Greppi ha osservato che una fleboclisi di soli 200-300 cc. di soluzione salina è capace di provocare una idremia che è proporzionalmente superiore a quella del volume di acqua iniettata. Questo del resto si è anche notato per l'introduzione orale di piccole quantità di acqua (Marz, Dresel e Leitner) le quali diluiscono il sangue spesso in grado maggiore di quanto non facciano notevoli quantità di acqua. Questi fatti dimostrano che l'idremia è influenzata, oltre che da fattori esogeni, anche da fattori endogeni: e fra questi gli scambi ionici fra sangue e tessuti. Il ione Na favorisce la ritenzione dell'acqua (Hogler e Nebarrack, Daniel e Hogler, Blum, Vyss ecc.), il ione K e Ca ne favoriscono l'eliminazione, mentre i cationi hanno una influenza assai minore nei riguardi della diuresi.

La prova di Gilbert tiene conto della eliminazione oraria dell'acqua, stando il paziente per un certo numero di giorni a dieta costante.

Il paziente urina ogni 4 ore e precisamente alle 8-12-16-20-24-4. Di ogni singola quota di urina si misura la quantità, che divisa per 4 ci dà la media oraria di eliminazione. Questa ricerca si protrae per 4-5 giorni durante i quali si tiene conto della quantità e natura degli alimenti e delle ore di somministrazione.

Lo scopo cui mira la prova di Gilbert è dunque quello di seguire, assieme all'eliminazione oraria, anche le variazioni eventuali nella escrezione dell'acqua, in rapporto alle ore dei pasti e della assunzione di bevande.

Per stabilire le variazioni orarie della secrezione urinaria sono state intraprese numerose ricerche. Le più note in proposito sono quelle di Paul Bert il quale, nel soggetto normale, ha visto coincidere le variazioni della quan-

tità di urine con quelle dell'eliminazione dell'urea. La curva che si può tracciare segna in generale una depressione mattutina (indipendente dall'alimentazione e dal movimento) seguita a sua volta da una lieve depressione e da un forte innalzamento fra le 12 e le 14. Quest'ultimo coincide in generale con le ore del pasto e con quelle che lo seguono, tuttavia non sembrerebbe in relazione col pasto stesso, in quanto lo si è visto mancare in coincidenza con l'assunzione di alimenti, mentre può presentarsi in quelle date ore anche spostando di molto il pasto. A quest'ultimo innalzamento fra le 12 e le 14 segue una nuova deflessione, in generale poi un nuovo aumento dopo il pasto serale cui segue il già accennato abbassamento notturno. Questo nelle sue grandi linee l'andamento generale della curva della eliminazione oraria dell'acqua nelle 24 ore che coincide con quella dell'eliminazione dell'urea.

Le ricerche di Bert furono riprese e controllate da molti altri autori i quali in linea generale le hanno confermate ricavandone nuovi dati non privi di interesse. Gley e Richet insistono sul fatto che l'eliminazione delle bevande ingerite avviene assai rapidamente e dopo il pasto; Chauffard e Castaigne constatano egualmente che il massimo di eliminazione dell'acqua si ha durante il periodo della digestione e il minimo durante il digiuno; Yvon trova che il massimo volume di urine viene eliminato due ore e mezzo dopo il pasto. L'influenza dei pasti è anche messa in evidenza da Rober il quale descrive una curva di eliminazione oraria un po' diversa da quella di Bert: nota precisamente che il massimo di eliminazione si ha il mattino al momento di lasciare il letto, lieve aumento ancora al momento del pranzo e dopo 30'-60' da questo la curva raggiunge il suo massimo per poi discendere; altro aumento ancora in coincidenza col pasto della sera con un altro massimo che però non raggiunge quello del mattino.

Villaret, con prelevamenti di urina fatti ogni 4 ore, trova due massimi di eliminazione corrispondenti alle 4 ore che seguono i due pasti principali e il livello più alto è raggiunto, sebbene non sempre, dopo il pasto del mattino. Siccome queste oscillazioni vengono a mancare se si sopprimono gli alimenti, Villaret ne conclude che esse sono in dipendenza stretta dei pasti, concetto che viene confermato dal fatto che modificando l'ora dell'assunzione di cibo si ha pure una modificazione parallela della curva di eliminazione. Riassumendo dunque si può concludere che il ritmo orario della eliminazione urinaria ha le seguenti caratteristiche:

1) le urine sono più abbondanti dopo i pasti e specie dopo quelli di mezzogiorno;

2) le eliminazioni sono più cospicue nelle ore del giorno che in quelle della notte;

3) esiste un lieve e transitorio aumento della diuresi al mattino al momento di lasciare il letto.

Non si è potuto nei dieci infermi esaminati (nove donne e un uomo) eseguire le tre prove al completo: in un caso si è soltanto eseguita la prova della diluizione e concentrazione, in un altro la sola prova di Landau e Pap, che manca invece in un terzo caso dove sono state eseguite la prova di Adler-Volhard e quella di Gilbert.

Per la prova di Volhard i pazienti stavano per diversi giorni a costanza di dieta e di introduzione idrica; il giorno della prova consumavano l'acqua fra le ore 8 e le 8,30 del mattino; alle ore 15 dello stesso giorno si iniziava la prova della concentrazione, durante la quale si somministrava una dieta secca.

Questa prova si è spesso protratta per tutte le 24 ore, ma in generale veniva sospesa quando il peso specifico dell'urina si portava intorno ai 1030.

Per la prova di Gilbert i pazienti stavano a dieta costante per almeno quattro giorni prima che la prova si iniziasse; questa si continuava poi per altri quattro giorni con le modalità che ho già ricordato.

Per la prova di Landau e Pap iniettavamo endovena 1000 cc. di soluzione fisiologica di Na Cl al 0,75% nello spazio di venti minuti. L'indice refrattometrico si determinava col refrattometro di Pulfrich per almeno tre volte su ogni campione di siero, prendendo come valore quello dato dalla media.

Abbiamo detto in principio che i pazienti esaminati presentavano un leggero movimento febbrile che in alcuni durava da mesi, in altri, con brevi intervalli, addirittura da anni. Si trattava di aumenti di temperatura modesti che non sorpassavano i 37°,5 nelle ore del pomeriggio, ma la ipertermia era però continua tanto che anche nelle ore del mattino difficilmente si riscontravano temperature inferiori ai 37°.

I risultati sperimentali non possono qui essere riportati per esteso in quanto comporterebbero uno spazio veramente notevole; ci limiteremo perciò a riassumerli dando volta per volta qualche valore numerico.

Prima di passare al commento dei nostri risultati sperimentali vogliamo però in breve accennare alle altre ricerche che sugli stessi individui si sono svolte in clinica.

Le indagini più accurate sono state rivolte al metabolismo. Nei riguardi della glicemia si è notato una assai chiara elevazione di essa dopo somministrazione di glucosio e una frequente concomitanza di una glicosuria che si protrae per diverse ore e che non pare assolutamente in rapporto con l'altezza della glicemia facendo più pensare che in questi individui esista una soglia di eliminazione renale assai bassa per gli zuccheri, dato che l'eliminazione urinaria continua anche dopo il ritorno al normale dei valori glicemici.

Nei riguardi della colesterinemia si osserva che mentre i suoi valori a digiuno sono piuttosto bassi in confronto al normale, la curva colesterinemica dopo prova di carico non dimostra invece che scarse variazioni del contenuto del lipoide nel sangue (Puxeddu e Obinu).

Molto strano è apparso il comportamento del metabolismo delle albumine che si è trovato sempre in attivo. Ciò forse è spiegabile con le condizioni migliori di igiene e di riposo in cui tali infermi venivano a trovarsi onde la fase attiva del bilancio potrebbe costituire un fenomeno di riparazione ad un metabolismo che doveva essere in deficit quando questi individui conducevano la vita abituale (Aresu).

Assai incostante si è mostrato il ricambio minerale che, seguendo la espressione di Zondek, poteva chiamarsi veramente atassico mostrando perciò dei punti di riferimento con quanto avviene nel ricambio idrico. Si è osservato comunque che mentre i valori della calcemia erano orientati verso cifre in genere assai elevate, quelli della potassiemia e della sodiemia tendevano a cifre assai basse, pur oscillando gli uni e gli altri di giorno in giorno in modo cospicuo (Siotto).

Con lo studio fisico chimico del plasma si sono messi in rilievo valori di pH normali: ma la riserva alcalina si trovava orientata verso l'acidosi forse per un accelerato ricambio di cui si trova probabilmente la dimostrazione in altra risultanza sperimentale. Il dott. Angioni infatti ha trovato che il me-

tabolismo basale dei distermici è sempre in grado lieve, ma in modo costante aumentato. Infine come note costituzionali e neuro-vegetative i soggetti studiati sono prevalentemente dei longilinei-microsplancnici e dimostrano una forte instabilità neurovegetativa. In complesso sono dei distonici, ma prevalentemente orientati verso la simpaticotomia (Binaghi).

Esaminiamo ora i dati sperimentali considerando separatamente i risultati delle diverse prove.

1) Prova di Adler-Volhard:

a) Diluizione. L'ingestione di 1500 cc. di acqua ha provocato in tutti gli infermi esaminati una eliminazione di urina che nello spazio di 6 ore ha superato, in grado anche notevole, la quantità dell'acqua introdotta. Fa eccezione un solo caso dove la quantità di urina è stata inferiore di 143 cc. a quella dell'acqua introdotta. Bisogna però dire che si trattava di un soggetto particolarmente emotivo, con facili crisi sudorali che insorgevano improvvisamente per cause diversissime e nel quale perciò è da credere che la cute abbia per una certa parte cooperato col rene alla eliminazione dell'acqua. In tutti gli altri pazienti l'eliminazione idrica renale ha superato i 1500 cc. con quantità che vanno da un minimo di 100 cc. ad un massimo di 507 cc. e con una media generale negli otto casi di 271 cc. in più.

Seguendo la quantità eliminata ad ogni 30 minuti vediamo che si è mantenuto il ritmo di eliminazione urinaria che viene considerato come normale e precisamente emissione della massima quantità di urina fra la seconda e la terza mezz'ora, con un quantitativo molto vicino sempre ai 500 cc. e in un caso nettamente superiore (cc. 690 nella seconda mezz'ora, 610 cc. nella terza mezz'ora).

Solo una volta la eliminazione fra la seconda e la quarta mezz'ora si è mantenuta fra cc. 350 e cc. 315 mentre in un altro infermo il massimo di eliminazione si è verificato nella prima mezz'ora.

Anche il peso specifico ha un comportamento normale dimostrando già nella prima mezz'ora una notevole diminuzione (fra 1009-1002), meno in tre osservazioni dove una discesa della densità non è affatto dimostrabile; si ebbero infatti in questo periodo di tempo pesi specifici rispettivamente di 1023-1018-1014. Bisogna però aggiungere che a questa densità normale corrispondeva anche una minore quantità delle urine eliminate che fu rispettivamente di cc. 65, 43 e 150.

Dopo la prima mezz'ora il peso specifico diminuisce notevolmente e in 5 su 9 infermi esaminati si arriva addirittura ad una densità di 1000; alla sesta mezz'ora il peso specifico ricomincia ad elevarsi e alla settima raggiunge cifre completamente normali (1014-1016), dimostrandosi sempre una netta proporzione fra esso e la quantità di urine eliminate. Nelle eliminazioni successive e fino alla 12ª la densità urinaria subisce qualche oscillazione pur mantenendosi in generale intorno a cifre superiori ai 1018.

In alcuni casi, dopo la quarta ora, non abbiamo potuto determinare la densità per la scarsa quantità di urina eliminata, altre volte ci è mancata addirittura l'urina che non si è potuta ottenere neppure col cateterismo. Questo fatto si è verificato specialmente negli individui in cui la eliminazione urinaria era complessivamente arrivata a 1500 cc. in uno spazio di tempo compreso fra tre ore e tre ore e mezzo. Fra tutti è caratteristica una delle pazienti che alla quarta mezz'ora aveva complessivamente eliminato cc. 1475 di urina; si è dovuto in questo caso attendere un'ora per avere cc. 80 di urina (Ps. 1023).

Dopo questo momento l'inferma (che frattanto era stata sottoposta alla prova della concentrazione) non riesce ad emettere se non dopo 7 ore e mezzo cc. 115 di urina.

b) Concentrazione. Anche per questa possiamo affermare che i risultati sperimentali hanno, in linea generale, dimostrata una funzione tubulare normale.

Si è osservata infatti un'eliminazione urinaria sempre molto scarsa, che raramente ha raggiunto in qualche campione i 100 cc., accanto ad aumento notevole della densità. Questa, già alla terza ora dopo l'inizio della dieta secca, poteva da sola bastare per ritenere buono il potere di concentrazione renale. Infatti in quattro casi era di 1023, in altri quattro raggiungeva i 1028, in uno è salito a 1035. Alla sesta ora i valori avevano per lo più superato 1030, raggiungendo successivamente i valori massimi anche di 1039 (osservazione II-III); il valore minimo osservato è stato di 1028.

Come risulta dai protocolli di esperienze in alcuni dei malati osservati abbiamo anche determinato la fragilità capillare nei due momenti culminanti delle prove descritte e precisamente al momento in cui si poteva considerare massima l'eliminazione urinaria e minimo il PS. e viceversa al culmine della prova di concentrazione, onde stabilire eventuali differenze di resistenza capillare in queste due opposte circostanze. Siamo stati indotti a questa ricerca dalla grande importanza che sul ricambio idrico ha il sistema capillare e dalla nota influenza che lo stato di idratazione dei tessuti può avere sulla permeabilità capillare. La determinazione è stata eseguita soltanto in cinque degli infermi. Le modificazioni della resistenza capillare, determinata col metodo della ventosa, non sono state molto diverse nelle due condizioni accennate. Se si può infatti dire che essa è abitualmente diminuita all'infuori del momento della prova di Adler-Volhard, avendo raggiunto come valore massimo una pressione negativa di 150 mm. di Hg contro i 250-200 mm. che sono considerati come la norma, tuttavia nei singoli casi i valori della resistenza capillare hanno subito delle modificazioni troppo lievi sia durante la prova di diluizione, che durante quella di concentrazione per poter attribuire loro un qualche significato. Non si è avuto infatti modificazione in più o in meno che abbia oltrepassato 20 mm. di mercurio, salvo una volta in cui la diminuzione è stata notevole: da 220 mm. a 160 mm., ma è rimasta costante sia durante la prova di diluizione che di concentrazione. Lo scarso numero di individui nei quali si è misurata la resistenza capillare non permette ad ogni modo di trarre una conclusione definitiva in proposito.

Per quanto riguarda dunque la prova di Adler-Volhard nelle sue due fasi della diluizione e della concentrazione si può affermare che essa si è comportata nelle nostre osservazioni in modo normale. Si può aggiungere che l'introduzione di 1500 cc. di acqua ha dato luogo ad una eliminazione di urina nettamente superiore alla quantità di liquido ingerito. Questo fatto già osservato da Marx e da Siebeck dopo bevuta di scarsa quantità di liquido fa pensare che nei riguardi della diuresi non agisca soltanto il volume del liquido introdotto, ma che questo a sua volta determini uno spostamento di acqua dai tessuti verso il sangue, probabilmente per compensare la relativa povertà di acqua in cui il sangue stesso viene a trovarsi dopo che, ad una rapida ed improvvisa diluizione di esso, è seguita, in tempo egualmente breve, una rapida ed abbondante diuresi. Sarebbe dunque questa acqua richiamata dai tessuti verso il circolo generale che fornirebbe la quota d'acqua che si eli-

mina attraverso il rene in più di quella bevuta. Un fatto del genere, sia pure ammesso in via ipotetica, si potrà con maggior facilità verificare in individui in cui, come erano i miei infermi, esista un sistema neuroendocrino particolarmente labile e dove perciò spostamenti notevoli di acqua dai tessuti non sembrano del tutto impossibili, se si tiene conto delle facili crisi di poliuria e dei frequenti fenomeni vasomotori a cui questi individui vanno incontro anche in seguito ad una semplice emozione.

2) Prova di Landau e Pap.

Il risultato di questa prova è caratterizzato da un reperto che è rimasto costante in tutti gli otto casi esaminati. Dalla lettura dei risultati sperimentali risulta in modo evidente che in tutti gli infermi il numero dei globuli rossi, dopo una primitiva diminuzione corrispondente alla diluizione che il sangue subisce per effetto della fleboclisi di 1000 cc., a un certo punto cresce notevolmente fino a raggiungere e sorpassare la cifra iniziale. Questa iperglobulia si manifesta al terzo prelevamento del sangue, cioè dopo un'ora dalla fine della fleboclisi; una sola volta l'aumento si è verificato dopo 30'.

Si tratta di iperglobulie notevoli non solo perchè hanno superato di molto la cifra iniziale, ma sopratutto sono rilevanti se si confrontano col numero dei globuli rossi prelevati al 30° minuto, nel momento cioè in cui è massima la diluizione del sangue. Questo confronto ci dà delle cifre sempre superiori a un milione che in qualche caso hanno raggiunto i due milioni.

L'indice refrattometrico in questo stesso momento non ci offre degli aspetti così caratteristici. Infatti se si eccettuano due pazienti, nelle quali l'indice si innalza corrispondentemente al numero dei globuli rossi, negli altri casi o gli aumenti sono stati tanto scarsi da potersi attribuire a piccoli errori inevitabili nella determinazione refrattometrica oppure non vi sono state variazioni o queste si sono verificate nel senso di una lieve diminuzione.

Riservandoci di tornare fra poco sulla probabile interpretazione dell'iperglobulia descritta diremo che per quanto riguarda la prova di Landau e Pap fra i risultati ottenuti da noi e quelli avuti da Pellegrini vi è la differenza che mentre quest'ultimo ha visto l'emoglobina diluirsi per effetto dell'immissione dell'acqua e poi tornare gradatamente alla norma, nelle nostre ricerche, fatte col conteggio dei globuli rossi, il ritorno alla norma è preceduto da una elevazione rapida della curva che rappresenta un aumento transitorio ma cospicuo dei globuli rossi in circolo al disopra dei valori normali, al quale segue per lo più un certo calo, prima che i valori normali siano definitivamente raggiunti. In linea generale il maggior grado di diluizione del sangue si ha entro la prima mezz'ora dalla fleboclisi. A questa diminuzione, facilmente interpretabile come un fenomeno di idremia conseguente all'introduzione in circolo di una notevole massa liquida, segue l'iperglobulia descritta, dopo la quale il numero dei globuli rossi ridiscende al disotto dei valori normali, per poi risalire gradatamente verso le cifre iniziali che vengono raggiunte per lo più nello spazio di quattro ore.

Per quanto si riferisce all'indice refrattometrico il suo comportamento non mostra niente di caratteristico. Se si eccettua una diminuzione della proteinemia coincidente coll'iperglobulia e che non ha mai superato l'1 %, per il resto si vede che dopo 30' il quoziente proteico si riporta attorno ai valori primitivi, confermandosi così la legge generale per cui il sangue tende a mantenere costante la sua composizione chimica e la sua concentrazione qualunque sia la causa che le abbia turbate. Solamente una volta, come già ac-

cennammo, l'indice refrattometrico ha dimostrato una progressiva diminuzione tanto che fra la determinazione precedente la fleboclisi e quella che la segue dopo 4 ore troviamo una differenza in meno della proteinemia del 2,20 %.

Altro fatto importante, per quanto prevedibile, riscontrato come conseguenza delle fleboclisi di NaCl è stato un rialzo termico di maggiore o minor grado presentato dai malati. In media 3 ore dopo la fleboclisi il paziente era colto da una sensazione di freddo alle estremità, qualche volta addirittura da brivido intenso, cui seguiva febbre che raggiungeva il massimo di intensità verso la 4ª ora (massimi oscillanti fra 38°,5 e 39°,5) e cadeva con sudorazione lieve riportando la temperatura a livello normale o subnormale; l'episodio febbrile, che solo in due inferme è mancato, si svolgeva complessivamente nello spazio di 6-7 ore. Non vi è dubbio che si sia trattato di un episodio della così detta febbre da sale. Sul meccanismo patogenetico di questa speciale forma febbrile, che fa parte delle ipertermie non infettive, si hanno oggi delle vedute diverse da quelle che fino a qualche anno fa dominavano: senza volere completamente escludere una partecipazione degli ioni Cl nella genesi di questi attacchi febbrili, si ritiene oggi che gli ioni Na, eccitanti del simpatico, inducano un notevole aumento della termogenesi, cui si associerebbe una turba contemporanea dei centri termoregolatori (Aresu, Pende).

Vediamo ora di interpretare l'iperglobulina già descritta, la quale non trova riscontro con quanto ha osservato Pellegrini in soggetti normali nei riguardi dell'emoglobina. Era logico attendere che il numero dei globuli rossi, dopo una primitiva diminuzione, tendesse tutt'al più a riportarsi a livello primitivo quando il circolo sanguigno avesse potuto avviare l'acqua introdotta o verso gli emuntori naturali o verso i tessuti.

Si è avuta invece una iperglobulia, la quale si potrebbe ancora spiegare se con essa avesse coinciso un aumento dell'indice refrattometrico del sangue; in questo caso si sarebbe potuto pensare che il sangue, per liberarsi dell'eccesso di acqua introdotta con la fleboclisi, avesse determinato uno spostamento liquido verso i tessuti, impoverendosi di una quantità di acqua superiore a quella introdotta, risultandone perciò un'iperglobulia relativa ed un'iperproteinemia; ma questo fenomeno non si è verificato. Dobbiamo perciò ricorrere ad un'altra interpretazione. Ci siamo posti il quesito se nel meccanismo di questa iperglobulia potessero influire in qualche modo i depositi sanguigni e sopratutto i capillari e la milza. A questo punto bisogna dire che tutti i pazienti, nonostante la temperatura della soluzione fosse di 38°, verso la fine della fleboclisi, che durava in media 20', avvertivano una sensazione generale di freddo che si prolungava per circa mezz'ora e che poi scompariva per dar luogo più tardi ad una nuova sensazione di freddo che precedeva il rialzo termico di cui abbiamo parlato. Tenendo conto del tempo in cui l'iperglobulia si è osservata si vede che essa coincide con quel periodo durante il quale i pazienti avvertono la prima sensazione di freddo generale. È noto che questa sensazione si accompagna sempre ad una vasocostrizione periferica, alla quale partecipano in modo speciale i capillari e che d'altra parte ogni sensazione di freddo può provocare contrazioni vere e proprie dei capillari in un gran numero di organi e sistemi fra cui il fegato, la milza, il midollo osseo. Data la possibilità di una vasocostrizione periferica e viscerale di questo genere e considerando che viene così a prodursi una specie di spremitura (Barcroft) di importantissimi depositi di globuli rossi, si può in via di ipotesi ammettere che l'iperglobulia risultata dalle nostre ricerche sia d'attribuirsi

ad un passaggio in circolo di globuli rossi dai depositi sanguigni, determinato dal freddo. Il particolare orientamento endocrino degli infermi studiati, dove reazione vasomotorie sono frequentissime ad osservarsi, viene in appoggio di questa ipotesi.

3) Prova di Gilbert. La caratteristica presentata da tutti i soggetti esaminati per ciò che riguarda la prova di Gilbert è data dalla completa irregolarità del quantitativo di urine emesso nelle singole ore. Non si osserva in altri termini quel ritmo che fu indicato da Paul Bert, nè quello descritto da Chauffard e Castaigne, nel senso che la quantità oraria della eliminazione urinaria si mostra nei miei infermi del tutto indipendente, sia dalla ingestione di liquidi o di altri alimenti, sia ancora completamente irregolare per quanto riguarda le ore del giorno e quelle della notte.

Se prendiamo come esempio una delle nostre pazienti vediamo che in essa la eliminazione urinaria è quanto mai bizzarra: nella prima giornata di prova ha una media di eliminazione oraria di cc. 58,75 fra le 8 e le 12; di cc. 18,75 fra le 12 e le 16 dopo cioè aver consumato il pasto abituale ed aver ingerito 300 cc. di aranciata e 50 cc. di acqua; la quantità oraria di urina risale a 50 cc. fra le 16 e le 20, durante il quale periodo è intercalato il secondo pasto senza che sia avvenuta alcuna introduzione di acqua; fra le 20 e le 24 abbiamo ancora una eliminazione oraria di cc. 52,5 (alle ore 20 ha ingerito cc. 100 di latte) e fra le 24 e le 4 la media oraria si mantiene ancora a cc. 45. La stessa irregolarità si osserva nella II-III e più ancora nella IV giornata di esperimento. Così dicasi per gli altri casi.

Accanto a questi fatti si può rilevare che i pazienti, nonostante fossero lasciati completamente liberi di bere in qualunque momento, ingerivano complessivamente una quantità di liquido che è modica, sopratutto se si tiene conto che l'acqua di costituzione degli alimenti è relativamente scarsa. Infatti fra acqua, aranciata e latte gli infermi non ingerivano complessivamente nelle 24 ore più di 1000 cc. di liquido, salvo rare eccezioni, in cui la media di 1000 cc. viene sorpassata durante tutti i giorni di prova. È strana inoltre la poca corrispondenza fra la quantità globale del liquido introdotto e la quantità di urina eliminata. Si vede in generale che esiste come un ritmo alterno fra liquidi ingeriti ed urine eliminate, nel senso che ad una maggiore quantità di bevande corrisponde un quantitativo inferiore di urine e viceversa, come se si trattasse proprio di un fenomeno paradosso. Nell'osservazione che abbiamo già ricordato come esempio si osserva infatti che nel 1° giorno la paziente ha introdotto globalmente (fra latte, acqua, aranciata) cc. 650 di liquido ed ha urinato complessivamente 1015 cc.; il 3° giorno rispettivamente 1000 e 760 cc.; il 4° 800 e 1020. Un'alternativa dunque fra ingestione ed eliminazione nel senso che aumentando i liquidi ingeriti le urine diminuiscono, mentre con minor quantità di ingestione la diuresi cresce, quasi esistesse un compenso alla più scarsa eliminazione del giorno precedente. Ma di un vero e proprio compenso non sembra trattarsi, perchè se così fosse noi ci aspetteremmo di trovare una eliminazione urinaria notevolmente maggiore nelle prime 4 ore del mattino, ossia fra le 4 e le 6 del giorno successivo. Invece, attenendoci sempre allo stesso caso, proprio in questo periodo di tempo l'eliminazione urinaria raggiunge le cifre più basse, non avendo superato i 70 cc. Così dicasi come regola generale di tutti gli altri soggetti studiati.

Perciò dalla prova di Gilbert, così come si è svolta, nei nostri infermi, possiamo ricavare questi due dati principali:

1) irregolarità del ritmo orario di eliminazione;

2) sconcordanza fra quantità di liquidi ingeriti e quantità di urine eliminate.

Dare una spiegazione di questi due fatti non è semplice. Abbiamo detto che i nostri infermi presentano tutti delle note di ipertiroidismo e perciò dovrebbero avere un orientamento del sistema neurovegetativo sopratutto simpaticostenico. D'altra parte, secondo la maggior parte degli autori l'eliminazione urinaria sembrerebbe aumentata con l'elevarsi del tono del vago; quindi i vagostenici sono sopratutto soggetti a poliuria abituale o a crisi di poliuria. Per quanto riguarda questi pazienti la rilevata sconcordanza fra liquidi introdotti e urine eliminate si sarebbe capita meglio se i pazienti avessero dimostrato un orientamento vagotonico, dal momento che mentre da un lato esiste una assai scarsa concordanza fra ingestione ed eliminazione, si trovano d'altro canto degli aumenti della diuresi che non sono in relazione con un eccesso di liquidi ingeriti. È ben vero che non era riscontrabile in questi soggetti un orientamento generale in senso parasimpaticotonico, ma noi sappiamo che è pure difficile trovare dei soggetti portatori di una simpaticostenia o di una parasimpaticostenia secondo il concetto classico di Eppinger e di Hess trattandosi invece il più delle volte di persone con turbe del sistema nervoso vegetativo che possono svolgersi prevalentemente nel senso di una simpaticostenia o di una vagostenia, ma nelle quali non si può però evitare che concomitino turbamenti anche dall'altro sistema. In altri termini si tratta sempre di distonie vagosimpatiche a tipo anfotonico, come del resto le ricerche di Binaghi hanno dimostrato nei nostri soggetti, nei quali prevale in determinati momenti un sistema mentre in altre circostanze può prendere il sopravvento l'altro. In base al principio della distonia noi ci spieghiamo il disordine della eliminazione oraria come le numerose altre irregolarità del ricambio in genere, frequenti ad osservarsi in queste condizioni, e particolarmente la già accennata atassia del ricambio minerale (Siotto).

Come si intende riuscirebbe tuttavia sommamente difficile imputare direttamente alla distermia queste irregolarità, del resto lievi, della diuresi, onde ci pare più fondato pensare che esse rappresentino nè più nè meno che una parte del complesso delle turbe neuro-vegetative proprie di questi soggetti, non ultima la stessa distonia dei centri termoregolatori.

Le conclusioni che si possono trarre perciò da queste prove da noi istituite nei riguardi del ricambio idrico, limitato alla parte che concerne l'eliminazione renale, sono le seguenti:

1) La prova di diluizione e di concentrazione si svolge con un ritmo normale, pur notandosi spesso nei riguardi della prima un sensibile eccesso di eliminazione.

2) La prova di Landau e Pap ha messo in evidenza l'insorgere di una iperglobulia dopo circa mezz'ora dalla fine della fleboclisi. Questo aumento di eritrociti, che non concomita con un contemporaneo aumento dell'indice di refrazione del siero di sangue, potrebbe interpretarsi in via ipotetica come conseguente ad una costrizione di estesi territori capillari cutanei e viscerali, derivante a sua volta dalla sensazione di freddo che segue all'immissione della soluzione fisiologica nel torrente circolatorio; possibilità questa tanto più fa-

cile a verificarsi in questi infermi che per il loro orientamento neuroendocrino risultavano facilmente esposti a reazioni vasomotorie.

3) Nei riguardi della prova di Gilbert si è notata una assoluta irregolarità nell'eliminazione oraria della urina, la quale non segue il ritmo abituale, ma si compie indipendentemente dall'assunzione degli alimenti e delle bevande e indipendentemente anche dalle ore del giorno e della notte. Questo fatto può essere interpretato come una particolare alterazione dell'equilibrio vagosimpatico ed endocrino di cui nei nostri infermi esistono delle note cliniche caratteristiche.

RIASSUNTO.

Gli AA. hanno studiato il ricambio idrico di alcuni individui con ipertermia neuro-vegetativa, servendosi della prova di Adler e Volhard, di quella di Landau e Pap e di quella di Gilbert. Hanno visto che non vi sono grandi modificazioni nella diluizione e concentrazione dell'urina altro che nei particolari, mentre alla fleboclisi di 1000 cc. segue, dopo mezz'ora, un aumento numerico degli eritrociti forse derivante da immissione in circolo di questi elementi dai depositi sanguigni. Con la prova di Gilbert si è notata una completa irregolarità nel ritmo di eliminazione oraria delle urine e sopratutto una completa indipendenza fra ora dell'assunzione di pasti o di bevande e quantità di urina emessa.

BIBLIOGRAFIA.

ARESU. *Dispersione termica e ricambio nelle distermie neuro-vegetative.* Atti del XL Congresso della Soc. It. di Med. Interna, Roma, 1934.

ID. *Gli stati febbrili non infettivi.* Rassegna Clinico-Scientifica, 1932.

ASHER. *Des Wasserstoffwechsel.* Klin. Woch., 1926.

BAYLISS e FEE. *Studies in Water diuresis.* Journ. of Physiol., vol. 70, 1930.

BARD. *De la physiologie pathologique générale des hyper- et hypothermies et du mécanisme d'action etc.* Annales de Médecine, vol. 19, 1926.

BLUM. *Rôle des sels alcalines dans la pathologie des oedèmes.* Presse Médicale, 1920.

CECONI. *Fisiopatologia dei capillari del sangue.* Rassegna Clinico-Scientifica, 1928.

CONDORELLI. *Fegato e ricambio minerale e idrico.* Fisiologia e Medicina, 1930.

FERRANNINI e CHIRON. *Diuresi e diuretici.* Rel. al XXXII Congr. Soc. It. di Medicina Interna, Roma, 1936.

GAUTRELET. *La régulation thermique.* Ann. de Médicine, vol. 16, 1924.

HAUSNECHT. *Recherches sur l'antagonisme entre les sels de sodium et de potassium dans les phénomènes d'hydratation.* Ann. de Médecine, vol. 14, 1923.

KLEIN e NONNEMBRUCH. *Ueber d. Verhalten d. Erythrocyten d. arterielles Blutes nach Wasserzufuhr.* Zeitsch. f. Klin. Med., vol. 112, 1930.

LABBÉ. *L'équilibre hydrique de l'organisme.* Ann. de Médecine, vol. 28, 1930.

LABBÉ e VIOLLE. *Métabolisme de l'eau.* Masson, éd., Paris, 1927.

PELLEGRINI. *Studio clinico su alcune modificazioni del sangue dopo introduzione di acqua nell'organismo.* Arch. di Pat. e Clin. Medica, 1931.

PENDE. *Trattato sintetico di patologia e clinica medica.* Ed Principato, Messina, 1930.

VILLA. *Ricambio idrico.* Vallardi, ed., Milano, 1932.

VILLA e PELLEGRINI. *Le variazioni alimentari fisiologiche dell'idremia.* Il Problema Alimentare, 1932.

VIOLLE. *Facteurs généraux d'hydratation de l'organisme.* Presse Médicale, 1930.

Roma, 1936 - Stab. Tip. Armani di M. Courrier C. FRUGONI, dir. - A. POZZI, resp.

Anno XLIII Roma, 1° Luglio 1936 - XIV Num. 7.

"IL POLICLINICO"

SEZIONE MEDICA

fondata da GUIDO BACCELLI

diretta dal prof. CESARE FRUGONI

Clinico Medico di Roma.

SOMMARIO

LAVORI ORIGINALI

I.

Istituto di Clinica Medica Generale della R. Università di Roma.

Direttore: prof. C. Frugoni.

Note cliniche di patologia tonsillare. (*)

Dott. Virgilio Chini, aiuto e docente.

SOMMARIO.

(*) Questo lavoro non ha affatto la pretesa di voler essere una trattazione vasta e tanto meno completa del complesso problema dei rapporti tra tonsillopatie e svariate malattie generali. Nello studio dell'argomento trattato mi sono attenuto prevalentemente a criteri di ordine generale, dando particolare sviluppo a dati e ad osservazioni in gran parte personali che risultano dallo studio di una abbastanza larga casistica presa in esame anche sotto punti di vista che erano stati sino ad ora poco indagati. Non vi risultano pertanto larghe citazioni, elencazioni di casistica, tabelle, ecc., ma brevi riferimenti bibliografici relativi ai punti principali. Ho avuto per obbiettivo prevalentemente lo scopo di arrivare alla segnalazione di alcuni fatti di indole generale che, indipendentemente dalla esatta natura di molte forme morbose che a torto o a ragione (non è ancora in ogni caso stabilito in maniera assoluta e definitiva) sono state riportate ad una eziologia e patogenesi prevalentemente tonsillare, possono essere utilizzati e vanno forse anche tenuti presenti nella interpretazione dei risentimenti morbosi dell'organismo di fronte ad una tonsillopatia intesa quale momento morbigeno.

INTRODUZIONE.

Il problema dell'importanza delle tonsillopatie nella patologia generale dell'organismo è tuttora grandemente oscuro. L'osservazione clinica suggerisce indubbiamente in molti casi l'esistenza di rapporti tra affezioni tonsillari e malattie generali; e talvolta i fatti appaiono tali, specie in rapporto al fattore cronologico, che difficilmente ci possiamo sottrarre dall'idea che non esistano legami causali tra malattia tonsillare e determinate malattie a distanza. Tuttavia esiste talvolta di fronte al singolo caso una difficoltà estrema nella definizione e precisazione di questi legami, in modo che assai spesso intere costruzioni dottrinali hanno valore di ben poco diverso da quello che possono avere semplici indirizzi di studio o orientamento di ipotesi.

Questa incertezza, che permane anche in chi affronta lo studio del malato sotto l'influenza mentale di particolari correnti da molte parti affermate, sostenute o definitivamente accettate, trae la sua origine principalmente da due ordini di fatti: dalla oscurità che tuttora avvolge l'esatta eziologia di molte delle malattie per le quali si vuol vedere un elemento causale nella tonsillopatia; dalla difficoltà che si riscontra nei tentativi di riproduzione sperimentale di affezioni morbose paragonabili a quelle umane, allorchè nel dispositivo sperimentale adottato si istituiscano le prove in modo da avvicinarsi a quanto si sospetta possa e deva avvenire in natura.

Si comprende facilmente che allorchè si vuole studiare l'esistenza di rapporti tra tonsillopatie e malattie generali, ci si trova necessariamente nel campo così dibattuto delle cosidette « infezioni focali ». La trattazione di tale problema è stata svolta da Lusena e da me nel 1933 quale tema di relazione al 39° Congresso della Società italiana di Medicina Interna, ed evito pertanto inutili ripetizioni di indole generale clinica e sperimentale.

Intendo invece qui svolgere l'argomento da un punto di vista più strettamente clinico attraverso osservazioni direttamente condotte sul malato. Questo modo di procedere nello studio del problema può sembrare un ritorno all'indietro; ma in realtà, se la teoria delle infezioni focali ha avuto il suo punto di partenza da osservazioni cliniche e solo secondariamente si è inteso utilizzare l'osservazione quale mezzo per risalire a interpretazioni eziologiche e patogenetiche, del che si è voluto poi tentare la dimostrazione sperimentale, di fronte al permanere dell'oscurità eziologica e di fronte alla mancata esatta dimostrazione sperimentale dell'ipotesi, credo sia pur giuoco forza ritornare all'osservazione clinica e ad essa attenersi.

Disgraziatamente interferenze di vario ordine fanno sì, anche e specie nel terreno clinico, che il trarre da queste osservazioni deduzioni di carattere generale e interpretativo è solo raramente possibile, spesse volte arbitrario, quasi sempre grandemente difficile; e ciò spiega il fervore di tutti i tentativi

sperimentali, fervore che era forse meritevole di risultati migliori e che tuttora ci lasciano così tanto incerti. Tutto ciò riconosce la sua origine nella grande complessità dei fattori che intervengono nella patogenesi dei fatti quali a noi appaiono, nella quasi insuperabile difficoltà che si incontra nel definire il valore causale di una tonsillopatia, ed infine nel fatto che in questo campo, a differenza di altri, anche la valutazione di un criterio terapeutico, apparentemente di indubbio valore, è ostacolata dall'intervento e dal sovrapporsi di elementi che spesse volte non riusciamo a precisare nel loro vero significato. Di fronte ad ostacoli di questo genere è ben comprensibile come possa talvolta farsi strada uno scetticismo che, spinto ad oltranza, arriva al più completo negativismo; sicchè potrebbe sembrare per ora assai più prudente l'astenersi da studi di questo genere che espongono a facili critiche ed ipercritiche e che lasciano purtroppo dubbioso lo stesso osservatore che li persegue.

Nell'accingermi pertanto alla esposizione di alcuni lati del complesso problema, non ho la pretesa di voler dire cose nuove e tanto meno di poter arrivare ad una presa di posizione nella questione; rimango aderente ai fatti studiati e visti con un particolare orientamento, e alle deduzioni che da essi ci sembra cosa logica poter trarre.

Ho proceduto alle ricerche oggetto della presente nota seguendo questo ordine generale:

1) studio delle ripercussioni generali che intervengono nell'organismo in coincidenza con una tonsillite acuta;

2) tentativi di giudizio sull'importanza patogena di una tonsillite cronica;

3) analisi delle reazioni consecutive alla tonsillectomia ed effetti a distanza dell'intervento.

Cap. I. — **Ripercussioni generali di una tonsillite acuta.**

Parlando di tonsillite acuta mi riferisco senz'altro alla tonsillite non specifica nè sintomatica, ma quale malattia autonoma che si svolge a sè, e che si traduce clinicamente con tumefazione, dolore, rossore delle tonsille, e spesso con essudato follicolare, e sui cui caratteri clinici fondamentali non è qui il caso di fermarsi; essa costituisce una malattia prevalentemente localizzata, ma con ripercussioni generali, alcune delle quali sono inerenti allo svolgimento di una qualsiasi flogosi comunque situata nell'organismo, e perciò di interesse dal nostro punto di vista piuttosto limitato, e altre invece meritevoli di più specifica attenzione e che possono manifestarsi in maniera diversa da caso a caso. Ho giudicato di una certa importanza l'analisi di questi fatti, non solo perchè essi presentano interesse in sè e per sè, ma più che altro perchè questi dati servono da confronto con quanto si osserva in altri malati nei quali oltre alla malattia fondamentale è anche presente una tonsillite acuta; quest'ultima può essere di per sè responsabile di alcuni fenomeni che potrebbero anche erroneamente essere riferiti alla malattia fondamentale stessa.

Mi limito a questo riguardo a poche osservazioni.

A parte lo stato generico di malattia che è naturalmente presente anche nei semplici tonsillitici e che non ha alcun significato specifico, vanno te-

nute presenti alcune considerazioni più strettamente legate al problema per così dire focale.

Modificazioni della velocità di sedimentazione delle emazie, modificazioni della leucocitosi, ecc., rientrano nel quadro generale; solo ricordo per quello che riguarda i globuli bianchi che, indipendentemente dal grado di leucocitosi, che può essere di varia entità e talvolta anche sostituita da una più o meno spiccata leucopenia, non è raro trovare nel sangue una discreta linfomonocitosi; in qualche caso è particolarmente evidente una reazione monocitaria e i monociti presenti in circolo possono avere i comuni caratteri dei monociti, ma talvolta presentano aspetti nucleari e protoplasmatici che si staccano dalla norma; in questi casi, il protoplasma è assai ampio, irregolare nel contorno, sfrangiato ed anche gemmante; talvolta cellule monocitarie sono ravvicinate e sembrano anche unite da sottili ponti protoplasmatici da richiamare l'aspetto a lembo; sono presenti più o meno numerose grossolane granulazioni azzurrofile; il nucleo non sempre è finemente reticolato, filamentoso, ma presenta aspetto spongioso o comunque grossolano; queste cellule hanno caratteri di tipo, in una parola, istioide; e non è eccezionale trovare anche elementi reticolo-endoteliali o endoteliali veri e propri nel sangue circolante. Non è escluso che questi caratteri ematologici possano essere in relazione con l'azione tossica o anche batterica esplicata sugli organi emopoietici e sul sistema reticolo-endoteliale da parte di germi circolanti.

Questo punto della eventuale *presenza di germi nel sangue circolante dei tonsillitici* è di particolare importanza. Io lo ho analizzato mediante numerose emoculture eseguite in diverse fasi della malattia anche usando metodi che rendono più facile l'isolamento di germi; così, modificando il normale potere battericida del sangue, mediante aggiunta ai terreni di coltura di sostanze ad azione antibattericida (novirudina, liquoid); inoltre, poichè l'orientamento di ricerca era verso l'eventuale presenza di streptococchi, e poichè è noto che talvolta gli streptococchi prediligono uno sviluppo anaerobiotico, è stato usato frequentemente il terreno al brodo-glucosio-cervello di Rosenow con aggiunta di liquoid. La gran parte delle emoculture è risultata negativa, cioè i terreni si sono conservati sterili; a parte rarissimi inquinamenti da stafilococco albo, un certo numero di emoculture è risultato positivo per lo streptococco o emolitico o anemolitico o qualche volta anche viridante; ciò si è verificato in circa il 15-20 % dei casi con tonsillite acuta in atto e particolarmente in quelli in cui la forma aveva carattere particolarmente acuto e altamente febbrile o protratto. Analoghe percentuali di positività sono state ottenute in questa stessa clinica da Corelli; ma altri autori hanno avuto risultati assai più scarsi; così del tutto recentemente Alieri (solo due casi positivi su un centinaio di emoculture, praticate però con terreni comuni); in alcuni casi le emoculture a me sono risultate positive solo ripetendo insistentemente i prelevamenti di sangue; in un paio di casi in cui la temperatura era già abbastanza bassa, le emoculture riuscirono positive (anche per due o tre giorni di seguito) solo allorchè il prelevamento venne fatto al momento in cui il malato presentava una sudorazione profusa (non erano stati somministrati preparati salicilici). Il fatto di ottenere delle emoculture positive per lo streptococco in tonsillitici semplici è di grande importanza; l'averle ottenute positive solo in un numero piuttosto ristretto di casi non toglie valore al fatto; è probabile anzi che se anche non riusciamo sempre a coltivare germi dal sangue, questi siano in determinati momenti presenti ugualmente nel

sangue stesso; solo è questione di momento in cui si esegue la prova trattandosi con ogni probabilità di *fugaci batteriemie*.

Il sospetto è avvalorato dal fatto che nelle urine dei tonsillitici è reperto notevolmente frequente la presenza di streptococchi; anzi ricerche recenti della scuola di Preti (Preti, Massa e Battistini), di Villa, e della nostra clinica documentano una affinità sierologica tra streptococchi isolati dalle urine dei malati con tonsillite e nefrite o tonsillite semplice, e streptococchi da tonsilla dei malati stessi. È logico ritenere che questi germi primitivamente al rene pervengano dal circolo generale. Per conto mio sarei indotto a dare un grande significato a reperti di questo genere.

Come ho già ricordato nella mia relazione sul problema dell'eziologia del reumatismo, va segnalato che un elemento ritenuto di grande valore per la eziologia streptococcica del reumatismo è precisamente questo: che cioè con discreta frequenza nei malati di reumatismo acuto si dimostra in circolo la presenza di streptococchi. Poichè dalle mie osservazioni e da altre qui condotte da Corelli, mi risultava che le emoculture positive per lo streptococco presentavano una percentuale su per giù analoga sia che si trattasse di reumatici acuti sia di tonsillitici acuti senza reumatismo, ho dedotto che in sè l'emocultura positiva nei reumatici non potesse avere specifico valore eziologico, ma fosse essenzialmente dovuta al fatto che i reumatici acuti sono per lo più anche dei tonsillitici acuti.

Con ciò sono lontano da chi afferma senz'altro che allorchè si hanno emoculture positive nei reumatici, queste altro non siano che il risultato di banali inquinamenti; l'inquinamento con lo streptococco non è affatto cosa comune e d'altra parte esistono anche nei reumatici condizioni (tonsillite) perchè si possa avere una batteriemia streptococcica.

Riportare la streptococcemia dei reumatici alla semplice concomitanza tonsillitica non vuol dire d'altra parte che questi germi siano perfettamente innocui per l'organismo e specie per le articolazioni malate. Solo dobbiamo dire che allorchè una streptococcemia è documentabile nei tonsillitici semplici essa non appare di per sè e in modo evidente essere responsabile di particolari manifestazioni (per esempio, localizzazioni settiche vere e proprie); di modo che per questo fatto indubbiamente importante, per la sua rarità relativa e comunque per la sua fugacità e saltuarietà, essa è probabilmente innocua o quasi nei tonsillitici semplici; non per questo però priva del tutto di ogni significato.

Circa il luogo di provenienza di questi streptococchi presenti talvolta nel sangue dei tonsillitici, è logico ritenere che il loro focolaio di ingresso sia rappresentato dalle tonsille. Vi è chi pensa che le tonsille più che porte di entrata funzionino da porta per così dire di uscita di germi presenti nell'organismo (teoria di Fein). Ciò potrà anche essere; ma nel caso di tonsillitici acuti in atto e con streptococchi presenti nel sangue, se si dovesse seguire tale idea, dovremmo anche dire che non sapremmo proprio pensare da quale altro punto gli streptococchi possano essere arrivati in circolo; si dovrebbero formulare ipotesi di per sè complicate per spiegare altre ipotesi. il che rappresenta in linea di massima un vizio di procedimento mentale; si arriverebbe poi al massimo a spostare dalle tonsille ad un qualche altro organo questo eventuale punto di entrata (altre sedi orali?, intestino?), o ad ammettere che germi fossero già presenti nell'organismo annidati in qualche sede profonda (milza?) e solo potessero essere in un primo tempo mobiliz-

zati dallo svolgimento di un processo morboso, passare in circolo e secondariamente essere eliminati dalle tonsille; e dovremmo poi pur sempre darci spiegazione del come e perchè streptococchi fossero già latenti nei tessuti e da dove ad essi fossero primitivamente pervenuti. Costruzioni di questo genere sono poco probabili e ad ogni modo assai male documentabili. È più logico pensare che germi presenti in circolo in soggetti con tonsillite acuta, provengano precisamente dalle tonsille infiammate.

La flora batterica presente nelle tonsille in corso di tonsillite acuta è molteplice; io non hò eseguito al riguardo personalmente ricerche particolari; ma tenendo conto particolarmente degli streptococchi ho anch'io trovato, come moltissimi altri, che streptococchi sono pressochè costantemente presenti nelle tonsille infiammate; praticando infatti delle colture in terreni opportuni (brodo-glucosio-cervello), con materiale fortemente spremuto dalle cripte tonsillari dopo abbondanti sciacqui con acqua ossigenata, ho sempre ottenuto rigogliose culture di streptococchi in pochissimo tempo (qualche ora); e osservando i terreni dopo poche ore dall'insemenzamento, ho anche notato che le culture erano quasi esclusivamente costituite da streptococchi; non sempre si trattava di un solo tipo, emolitico, anemolitico, viridante; bensì della loro consociazione; tuttavia spesso, specie nei reumatici, vi era netta prevalenza o esclusività dell'emolitico; non ho proceduto anche a ulteriori differenziamenti, oltre al rilievo dei loro caratteri su piastre di agar-sangue (ricerca di streptolisine, ecc.).

Il reperto di *streptococchi nelle tonsille infiammate* è di per sè banale. Dobbiamo anche aggiungere che nemmeno sappiamo con precisione se tali germi siano veramente nel singolo caso i diretti responsabili primi della flogosi tonsillare. Ciò dico perchè attualmente vi è anche chi pensa che primitivamente la flogosi sia provocata e sostenuta da virus tuttora ignoti e che la loro azione anche si esplichi favorendo un rigoglioso sviluppo di streptococchi e di altri germi, i quali concorrerebbero in via secondaria al mantenimento e forse anche all'accentuarsi dello stato di flogosi; anche qui siamo nel campo delle ipotesi che attendono la loro conferma, e che possono facilmente favorire concetti arbitrari. Che poi gli streptococchi che si coltivano non siano soltanto situati quasi casualmente alla superficie dell'organo ma siano anche annidati nell'interno della tonsilla, ciò mi sembra documentato dal fatto che allorchè, dopo qualche tempo dallo svolgimento della flogosi acuta, si procede alla tonsillectomia, streptococchi si rinvengono in grande quantità nella profondità dell'organo; anzi in questa maniera si riesce spesso ad ottenere delle culture pure di streptococchi, e in molte delle mie ricerche condotte in questi ultimi tempi (specie sul tropismo od altro) mi sono in genere servito di culture provenienti dall'interno della tonsilla asportata, evitando così inevitabili inquinamenti superficiali (di per sè però quasi sempre modesti allorchè si usino le culture al loro primo sviluppo). Tuttavia la presenza preponderante di streptococchi emolitici in molte forme di angina, specie a carattere epidemico, ha assunto in questi ultimi tempi un significato al quale si tende assegnare grande importanza. Ritornerò più avanti su questo argomento.

Qualunque sia per ora il significato degli streptococchi presenti nelle tonsille, e quale che sia il punto della loro provenienza per raggiungere il circolo, la documentabile presenza di questi germi nel sangue ci dà la di-

mostrazione che in corso di tonsillite è possibile la presenza di streptococchi in tutto l'organismo.

La constatazione di questo fatto è utilizzabile nella interpretazione di altri fenomeni osservabili nei tonsillitici indipendentemente dal fatto che essi presentino o no anche altre malattie.

Nella mia già citata relazione, avevo preso in considerazione il significato che doveva essere assegnato ad *alcune reazioni immunitarie* presenti con frequenza nei reumatici. La documentazione di una particolare cutireattività dei reumatici ad antigeni streptococcici, e l'eventuale presenza di potere agglutinante del siero di fronte allo streptococco, sono elementi che a diversi autori sono sembrati atti a documentare la natura streptococcica del reumatismo; così, recentemente, Coburn e Pauli. Tale modo di vedere è stato da me giudicato inesatto; e ciò precisamente per il fatto che sia cutireattività sia potere agglutinante del siero di fronte allo streptococco sono fenomeni presenti non solo nei reumatici ed in altri malati, ma talvolta anche semplicemente nei tonsillitici. Ciò ho potuto confermare in ulteriori ricerche; e viene a documentare che nei tonsillitici si va creando una particolare situazione immunitaria dell'organismo di fronte allo streptococco, sotto forma principalmente di una aumentata reattività tissulare a materiali streptococcici; con le cutireazioni noi saggiamo la reattività della cute; ma come la cute, così possiamo logicamente pensare che anche altri tessuti siano andati incontro a quelle modificazioni che si traducono con una reazione iperergica di fronte all'antigene streptococcico. La dimostrazione di streptococchi nel sangue dei tonsillitici, ci fa ritenere che a questi processi di sensibilizzazione allergica concorrano oltre a materiali tossici streptococcici anche i germi stessi. Il potere allergenico degli streptococchi è poi dimostrato da numerose ricerche sperimentali altrove ricordate (Swift, Magrassi, Böhmig, ecc.).

La documentazione di questi fatti ha un significato di triplice ordine: 1) ci dimostra che l'organismo non è indifferente allo svolgersi di una flogosi tonsillare; 2) ci può dare la spiegazione del perchè con tanta frequenza soggetti reumatici presentino particolari reazioni immunitarie allo streptococco, senza che ad esse debba essere riconosciuto uno specifico significato etiologico e patogenetico; 3) va tenuta presente di fronte alla eventuale possibilità che soggetti che vanno incontro facilmente a tonsilliti acute, in virtù di un loro stato allergico allo streptococco, possano presentare delle particolari reattività dei loro tessuti anche di fronte a momenti causali diversi dallo streptococco, quale espressione di reattività aspecifica o di parallergia nel senso di Rössle.

*
* *

Esiste pertanto un risentimento generico dell'organismo di fronte alla tonsillite, alla base del quale risentimento sembra stare l'azione dello streptococco. È precisamente a questo punto che si innesta la questione dell'*organotropismo degli streptococchi*.

Il problema sorge logico di fronte alla domanda: se nel soggetto tonsillitico sono presenti nell'organo ammalato degli streptococchi, e se questi possono pervenire in circolo e provocare reazioni generiche da parte dell'organismo (reattività tissulare, modificazioni umorali verso lo streptococco), come mai alcuni tonsillitici non presentano alcuna manifestazione clinica di patimento di determinati organi o tessuti, e altri tonsillitici sembrano presentare per causa appunto della tonsillite patimento clinico di questo e di quel

determinato organo? L'eventuale esistenza nei germi di particolari e peculiari proprietà traducentisi con la documentazione di un determinato ed elettivo organotropismo, fu giudicato elemento atto ad aprire la strada allo studio di alcuni dei più complicati problemi della patologia; e nel riconoscimento dell'esistenza di un tale organotropismo, particolarmente degli streptococchi, sta il fondamento sperimentale di gran parte della dottrina delle infezioni focali.

Il problema a fondo studiato in America da Rosenow e collaboratori, ripreso in Europa con varia vicenda, è stato abbastanza minutamente preso in considerazione e indagato anche e specie (rispetto ai lavori europei) in Italia da parte di diverse Scuole. Purtroppo, specie in Italia, i risultati non sembrano essere tali da consentire deduzioni definitive: le esperienze da noi fatte su abbastanza larga scala sono in linea di massima favorevoli all'ammissione dell'esistenza di ceppi diversi di streptococchi per diverso organotropismo; ma le voci al riguardo sono ancora discordi: rimando, per evitare inutili ripetizioni a quanto è riferito nella Relazione Lusena-Chini, ad altri lavori miei e di collaboratori, a quelli di Andrei e Ravenna, di Vacirca, ecc.

Per quello che riguarda gli streptococchi isolati dalla tonsilla di soggetti con tonsillite acuta e senza altre evidenti compromissioni morbose dell'organismo, per quanto in mano di altri i risultati siano stati in parte anche diversi, devo dire che, pur avendo lavorato su numero abbastanza notevole di casi e di animali, evidenti localizzazioni morbose a carico di diversi organi o apparati mi sono risultate relativamente scarse. Una eccezione va fatta per le articolazioni: in poco meno della metà degli animali inoculati endovena qualche articolazione presentò essudazione purulenta; confrontando però questi dati con quanto ho osservato in casi di reumatismo articolare acuto, a me risulta non solo che il numero degli animali che presentano artriti è assai minore nel caso della tonsillite che non nel caso del reumatismo, ma anche che nella grande maggioranza degli animali con artriti, il numero delle articolazioni colpite è grandemente inferiore nella tonsillite che non nel reumatismo: generalmente una o due articolazioni, assai raramente parecchie nello stesso animale. Quanto alle altre alterazioni direttamente osservabili all'autopsia, tutte, (intestinali, nervose, oculari, muscolari), figurano assai raramente, mentre discretamente frequente è di osservare lesioni cardiache (specie endocardite) e più che altro una più o meno manifesta compromissione renale (alterazioni degenerative o infiammatorie di vario tipo, non però, o raramente, veri ascessi renali).

Questi fatti di per sè hanno scarsa importanza; vanno però ugualmente tenuti presenti nello studio in generale del problema del tropismo degli streptococchi, problema che non giudico ancora risolto e che d'altra parte non intendo qui di trattare essendomene altrove occupato.

Cenni sul patimento renale nelle tonsilliti acute (*).

Il problema dei rapporti tra tonsilliti e nefriti è anche attualmente dei più discussi: mentre alcuni affermano senz'altro l'esistenza di un diretto

(*) Su questo punto che è di grande importanza dottrinale e pratica, mi limito a semplici cenni; vaste trattazioni sull'argomento si trovano nei lavori di Tinti, Brunetti, Malan, Ceconi, ecc. Per la sistemazione nosologica attuale delle nefriti si veda particolarmente il capitolo di Micheli e Marcolongo nella II ediz. del trattato di medicina interna diretto da A. Ceconi, dove è messa nella giusta luce l'importanza eziologica delle affezioni tonsillari.

nesso causale, altri si manifestano assai scettici. Senza perdersi in eccessivi dettagli e citazioni, rimando alla trattazione della questione fatta nel 1928 da Tinti, e al 24° Congresso della Società Italiana di Oto-rino-laringologia da Malan e Brunetti; sembra potersi concludere che la maggior parte degli autori è propensa ad ammettere che molte nefriti siano secondarie a tonsillite con modalità però che da caso a caso sono alquanto diverse nel loro substrato etiologico e patogenetico. Io non intendo qui occuparmi delle vere e proprie nefriti acute, la classica glomerulo-nefrite diffusa; l'eziologia e patogenesi della glomerulo-nefrite diffusa sono tuttora oggetto di discussione. Tuttavia l'orientamento moderno sembra essere quello che tende a vedere nell'angina streptococcica uno dei fattori eziologici preminenti nella glomerulo-nefrite acuta diffusa. Non è ancora ben stabilito se debba essere assegnato maggior valore al fattore batterico o a quello tossico streptococcico, pur propendendo la maggior parte degli autori verso quest'ultimo. (Si veda la completa trattazione della questione in: Micheli e Marcolongo, « Le malattie dei reni », nel « Trattato di Medicina Interna », II edizione, Minerva Medica, 1935). Le precise modalità che portano alla forma diffusa della glomerulonefrite acuta sono ancora oggetto di discussione, specie nei riguardi del rapporto cronologico tra insorgenza della forma anginosa e delle manifestazioni cliniche della malattia, e della patogenesi delle manifestazioni extrarenali (ipertensione, ripercussioni cardiache, edemi, ecc.). Il motivo poi del perchè di fronte ad una apparente medesima condizione etiologica (angina streptococcica) si arrivi in un caso all'insorgere di una glomerulo-nefrite acuta diffusa e in un altro ad una nefrite a focolaio, specie alla forma batterica non embolica, che è tra le forme a focolaio la più frequentemente legata a tonsillite, non è affatto noto.

Mi limito qui a segnalare che in corso di tonsillite acuta lo stato renale non è sempre indifferente allo svolgimento del processo infettivo tonsillare. In alcuni casi, con i mezzi a nostra disposizione, non riusciamo a documentare alcun risentimento renale; ma in molti altri casi questo risentimento esiste e ci viene palesato da transitorie e modeste albuminurie, e dalla presenza di qualche raro cilindro e di qualche emazia nel sedimento. Fatti modesti, e che in genere vengono semplicemente riportati al processo febbrile indipendentemente dalla sede particolare (tonsillare) dell'affezione; non abbiamo particolari elementi per poter affermare che questi fatti siano strettamente dipendenti dalla tonsillite in sè e per sè; ma anche volendo assegnare ad essi un significato generico, non si sposta gran che la questione e tanto meno la si risolve; se è vero che in corso delle più svariate forme infettive esiste facilmente una qualche compromissione renale nel senso suddetto, è anche logico doversi ammettere in questi casi una lesione, sia pur di natura tossica, del parenchima renale; e allora se così è, dobbiamo anche concludere che tale lesione renale può essere determinata e frequentemente lo è dalla tonsillite.

Tale risentimento renale coordinato alla tonsillite acuta coinvolge talvolta anche quelle che sono le *attitudini funzionali del rene*, che noi esploriamo attraverso le cosidette prove della diluizione e della concentrazione, ecc.

Io ho eseguito queste prove nei miei tonsillitici acuti ed ho visto che non raramente, qualche volta anche dove la ricerca dell'albuminuria, cilindruria, ematuria, era risultata negativa, esisteva una deviazione dalla norma di queste prove di funzionalità renale, e cioè: tendenza a scarse variazioni del peso

specifico delle urine nella « prova delle due ore », diminuzione della velocità di eliminazione dell'acqua, con raggiungimento di pesi specifici non eccessivamente bassi, ridotta capacità di concentrazione. Tutte queste prove, specie in soggetti febbrili, non sono di interpretazione troppo semplicistica; vanno tenuti presenti fattori atti ad alterarle indipendentemente da compromissioni vere e proprie della capacità funzionale del rene. Sicchè credo che su di esse non ci si possa eccessivamente basare per giudicare, solo in base al loro risultato, della funzione renale.

Ma qualche fatto mi fa ritenere che questa compromissione renale esista spesso realmente nelle tonsilliti; e anzitutto questo: che avendo ripetuto queste prove negli stessi soggetti anche dopo che lo stato febbrile era scomparso, sempre però in vicinanza di tempo dal fatto acuto, si sono avuti risultati in linea di massima analoghi; il fattore ipertermia passa pertanto in secondo ordine e rimane la documentazione che un qualche cosa ha agito dannosamente su questi reni e che le loro alterazioni funzionali permangono per qualche tempo al di là dello svolgimento della flogosi tonsillare acuta; solo a una certa distanza di tempo tutti questi segni regrediscono.

Oltre a ciò va notato il fatto che parallelamente ai ricordati segni di lesione renale anche l'*azotemia* suole spesse volte figurare elevata; anzi, talvolta l'azotemia raggiunge valori così patologicamente elevati attorno all'1 ‰, da domandarsi se questo segno di ritenzione azotata nel sangue sia legato alla modesta lesione renale o non piuttosto al fattore febbrile; anche in numerose altre malattie infettive acute (polmonite, ecc.) può riscontrarsi un alto tasso azotemico anche indipendentemente da contemporanee evidenti compromissioni renali, e d'altra parte in quei casi in cui l'azotemia fu da me riscontrata elevata in corso di tonsillite, rapidamente essa si abbassava con lo scomparire della febbre o poco dopo. Se ciò va tenuto in conto, non va però nemmeno dimenticato che in altri momenti, negli stessi soggetti, e precisamente nei giorni successivi immediatamente alla tonsillectomia, anche senza che comparissero particolari reazioni febbrili, il tasso azotemico ritornava ad elevarsi abnormemente in parallelo con altri segni di risentimento renale.

Sicchè, riassumendo, possiamo ritenere che allorchè si svolge una tonsillite acuta, anche in quei casi in cui essa non è seguita dalla comparsa di chiare forme di nefrite acuta o da altre particolari affezioni morbose a carico di organi diversi (reumatismo acuto, ecc.), è in notevole numero di casi documentabile un contemporaneo patimento renale.

L'importanza di questi fatti è difficilmente precisabile. Nelle mie osservazioni ho generalmente notato la regressione completa dei segni di compromissione del rene; tuttavia non sempre, chè talvolta permane a lungo una modesta albuminuria ed anche ematuria microscopica, il che non è senza importanza e sta a segnalare il permanere a carico del rene di una sia pur modesta alterazione primitivamente comparsa in coincidenza con una tonsillite. L'evoluzione successiva di questi fatti è tuttora oscura; ma noi non possiamo negare ad essi ogni valore.

Allorchè si osservano soggetti con tonsillite acuta e che hanno già precedentemente e ripetutamente sofferto di altre tonsilliti acute, si può notare facilmente come questi modesti segni di sofferenza renale si facciano chiaramente più manifesti; e come sempre maggiore tempo impieghino prima di

dileguarsi o attenuarsi. È questo per conto mio un punto di notevole interesse; perchè non è infrequente in clinica trovarsi di fronte a soggetti con precedenti di ripetute tonsilliti e nient'altro e che presentano segni discreti a carico del rene ed anche quelli di una vera e propria nefrite cronica, senza che mai sia stata evidente una precedente glomerulo-nefrite acuta. Di fronte a simili casi si suole dire che non si può negare una precedente glomerulo-nefrite acuta per il solo fatto che essa non è stata constatata; ed è vero; ma non credo si possa nemmeno negare sempre importanza come elemento causale alle ripetute tonsilliti tenuto conto dei fatti ora ricordati.

Si apre a questo punto il problema del valore clinico inteso nei suoi momenti evolutivi che deve essere assegnato a questi semplici patimenti renali dei tonsillitici, e della interpretazione classificativa che ad essi va assegnata.

Non nascondo, circa questo ultimo punto, la difficoltà in cui mi sono trovato nel dare un nome a questo tipo di risentimento renale. Poichè, non potendosi parlare di glomerulo-nefrite acuta diffusa per l'insufficienza dei sintomi e la loro incompletezza e specie per la mancanza di ipertensione e di edemi, ecc., nemmeno mi sembrava di trovarmi di fronte a quel quadro che è indicato come nefrite a focolai; una delle caratteristiche fondamentali di queste ultime forme è precisamente quella di non accompagnarsi ad alterazioni dell'insieme della funzionalità renale quale ci è rivelata dalle cosidette prove funzionali, così come in esse non figura nè una elevazione della azotemia, nè un innalzamento della pressione arteriosa con le conseguenti ripercussioni cardiache. Nel caso del patimento renale da tonsillite noi ci troviamo spesse volte di fronte a segni, vorrei dire, misti: essi sono in parte quelli di una nefrite a focolai, ma in parte anche quelli (pur tenendo conto delle cautele di cui ci dobbiamo circondare nella valutazione delle cosidette prove renali e sul significato di una elevata azotemia) di una nefrite diffusa; contro quest'ultima parla indubbiamente il contegno della pressione arteriosa che non presenta abnormi elevazioni; modesti spostamenti della pressione minima si possono osservare, qualche volta anche non indifferenti (90-100), ma di vera ipertensione non si può parlare; ed è noto invece che è precisamente l'ipertensione uno dei segni fondamentali della glomerulo-nefrite, per quanto siano segnalati, sia pur rari, casi di vera glomerulo-nefrite anche senza ipertensione; ma si tratta di rarità, mentre nel caso della tonsillite la mancata ipertensione rappresenta la norma. Va a questo riguardo ricordato che nel capitolo tuttora alquanto oscuro delle glomerulo nefriti a focalaio noi ci troviamo in presenza di vaste lacune che sono di ostacolo ad una esatta conoscenza e classificazione di queste forme. Esistono indubbiamente forme diverse di nefrite a focolaio: così la forma veramente settica, purulenta, quella di Löhlein caratteristica specialmente della endocardite lenta da str. viridans, la forma batterica non embolica, ecc. Tra le forme batteriche non emboliche molte sono certamente legate ad angina streptococcica (Micheli, ecc.) e sono caratterizzate dalla loro insorgenza in corrispondenza chiara di tempo e di evoluzione con un'angina, si accompagnano ad albuminuria generalmente modesta e a modesta cilindruria, a più evidente ematuria che può essere micro- e macroscopica (specie quest'ultima), ma che non presentano nè ipertensione arteriosa, nè ripercussioni renali, nè edemi, e sopratutto non sono in esse dimostrabili alterazioni delle capacità funzionali dei reni e in particolar modo normale risulta la prova della concentrazione.

Talvolta però si hanno casi in cui è assai difficile poter discriminare senz'altro se si ha a che fare con una forma a focolaio o non piuttosto con forme lievi di glomerulo-nefrite diffusa, appunto per la indeterminatezza di alcuni sintomi o per il loro vario intrecciarsi.

In qualche caso l'incertezza di giudizio è veramente notevole. Io ho osservato diversi casi in cui comparivano delle ematurie macroscopiche di breve durata, in soggetti giovani, e in cui l'ematuria era accompagnata soltanto da una tonsillite acuta; l'esame delle urine dimostrava scarsa albumina (in rapporto con il sangue eliminato) e rari cilindri granulosi; l'azotemia era elevata: 0,60-0,80; le prove funzionali nettamente compromesse; la pressione arteriosa quasi completamente normale; nessun segno di compromissione cardiaca del tipo abitualmente osservabile nelle glomerulo-nefriti acute. Tutte le ricerche atte a stabilire la natura dell'ematuria non mettevano in evidenza niente di particolare: negativa la ricerca del bacillo di Koch, negativa l'inoculazione in cavia, negativa la cistoscopia, negativo l'esame radiologico dei reni e delle vie urinarie. A distanza di qualche giorno dall'episodio ematurico, i reperti patologici delle urine scomparivano completamente (qualche volta rimaneva per qualche tempo la presenza nel sedimento di qualche rara emazia), l'azotemia ritornava normale, le prove funzionali renali normali. Si trattava di soggetti che avevano già avuto per il passato altri episodi analoghi, sempre di breve durata, sempre accompagnati da tonsillite acuta; in un paio di casi potei osservare direttamente il primo episodio, e successivamente il ripetersi di alcuni altri del tutto analoghi sempre in coincidenza con una tonsillite. E nel frattempo nessun deperimento, niente febbricola, niente che potesse far pensare ad una forma neoplastica, ad una calcolosi, ad un'infezione tubercolare. E sempre l'ematuria compariva immediatamente dopo l'insorgere d'una tonsillite acuta, e non a distanza di qualche giorno o di qualche settimana come in genere si ha nella glomerulo-nefrite acuta.

La rapidità dello svolgimento dell'episodio ematurico, la rapida scomparsa anche dell'ematuria microscopica, la netta compromissione delle prove funzionali renali, l'elevazione dell'azotemia, sono elementi contrari all'ammissione di una nefrite a focolai, così come contrari ad una vera e propria glomerulo nefrite acuta diffusa sono i valori perfettamente normali della pressione, la mancanza di segni cardiaci, la benignità del decorso, la mancanza di fatti secondari (edemi, convulsioni, ecc.), il non istaurarsi di evidenti processi di nefrite cronica, la contemporaneità e non la successione al processo tonsillitico. Eppure la compromissione renale era più che evidente, andava ben al di là di un semplice risentimento e difficilmente potremmo negare l'importanza diretta eziologica e patogenetica del fattore tonsillare, anche se l'intimo meccanismo non può essere precisato e se a tale forma non riusciamo a dare un nome ben definito compreso entro le comuni classificazioni. Si ricordino a questo punto le osservazioni di Ferrata che ha precisamente segnalato l'esistenza di ematurie di origine tonsillare.

Nella trattazione del problema tonsilliti-nefriti, Tinti ha inteso distinguere quattro diversi tipi di compromissione renale legati alla tonsillite: una semplice albuminuria, che dovrebbe entrare nel quadro delle albuminurie tossiche, febbrili; l'ematuria senza altri segni di insufficienza delle funzioni renali e senza segni extrarenali; la nefrite emorragica con ematuria, albuminuria, cilindruria, senza edemi e senza ipertensione, che corrispon-

derebbe alla forma batterica non embolica a focolaio; e infine la glomerulonefrite diffusa, che compare quando già i segni dell'angina sono quasi del tutto scomparsi, e che ha tutti i segni della comune glomerulonefrite acuta diffusa, potendo tuttavia in qualche caso far difetto o esser poco manifesti i segni extrarenali.

In altre parole il patimento renale coordinato alla tonsillite può assumere i più diversi aspetti; dobbiamo tuttavia dire che spesso i limiti tra una forma e l'altra non sembrano così ben definibili e che esistono forme di transizione che fanno pensare di essere spesso in presenza di semplici differenze di grado di compromissione morbosa, sulle quali possono giocare larga parte particolari momenti patogenetici e fattori anche di ordine costituzionale intesi in senso lato e mal precisabili.

Quello comunque che mi sembra importante di mettere in evidenza è che anche in quei casi in cui alla tonsillite non segue una chiara glomerulonefrite acuta diffusa nè una forma tipica di nefrite a focolaio, esiste quasi sempre un patimento renale coordinato alla tonsillite, patimento che è di vario tipo e grado e che talvolta è male inquadrabile entro comuni schemi ben definiti.

Comunque questo patimento esiste e noi non abbiamo elementi per pensare che esso sia indifferente, specie se lo si considera in relazione alla sua evoluzione di fronte al ripetersi, come spesso avviene, della flogosi tonsillare; nè possiamo prevedere quale sarà il comportamento di un rene sì fattamente leso di fronte ad altri stimoli tosso-infettivi. Giova intanto tener presente che è precisamente nei tonsillitici, in quelli che hanno presentato ripetute flogosi acute e che presentano uno stato di flogosi cronica, che riscontriamo il maggior numero dei soggetti con nefrite acuta o cronica.

Cenni sulle ripercussioni sul cuore e su altri organi nelle tonsilliti acute.

Osservazioni che documentino in maniera precisa l'esistenza di rapporti tra la semplice tonsillite acuta e manifestazioni morbose a carico del cuore sono assai scarse nella letteratura. In realtà l'esame clinico del cuore nei tonsillitici acuti non ci rivela nella quasi totalità dei casi alterazioni di sorta: qualche modesta alterazione dei toni, e specie del primo tono alla punta che può essere leggermente impuro o più o meno chiaramente vibrato, può essere riportata semplicemente allo stato febbrile e alla conseguente concitazione cardiaca; questi segni infatti sogliono scomparire con il regredire della fase acuta della malattia e conseguentemente della febbre.

Io ho creduto opportuno sottoporre i miei malati anche ad indagini sussidiarie e particolarmente alla ricerca elettrocardiografica; in fondo è possibile fare un parallelismo tra questo delicato mezzo di indagine della funzione cardiaca e quello che è l'esame microscopico del sedimento urinario; si può dire, fino ad un certo punto, che la ricerca elettrocardiografica sta al cuore come l'esame chimico e microscopico delle urine sta al rene.

Non ho rintracciato studi *ex professo* sulle *alterazioni elettrocardiografiche nelle tonsilliti*, ma qualche dato ugualmente esiste: una recente analisi statistica di Montersen sulle alterazioni elettrocardiografiche nelle malattie

infettive acute mostra, sulla base di ottocento tracciati, che anomalie degli elettrocardiogrammi si hanno con frequenza nelle forme infettive, più in alcune che in altre malattie; tra quelle che con maggior frequenza si accompagnano a dette alterazioni figurano, in ordine di frequenza e di importanza, in prima linea: il reumatismo articolare acuto (su ciò vi è si può dire accordo completo; alcuni autori parlano addirittura di alterazioni nel 100 % dei casi), la corea, la tonsillite acuta e cronica, l'influenza; in seconda linea verrebbero morbillo, scarlattina, difterite, polmonite, tifo. Dunque secondo tali dati la tonsillite figura quale causa discretamente frequente di disturbi cardiaci. Questo fatto non è insignificante; tutt'altro; la sua interpretazione è però delicata.

Quando si osserva in corso di tonsillite acuta la presenza di alterazioni elettrocardiografiche ben documentate, non è fuori di luogo chiederci se si ha a che fare semplicemente con una tonsillite o se per caso non si tratti invece di una vera e propria infezione reumatica decorsa senza la classica e tanto comune sintomatologia articolare. Ciò, come è noto, è infatti cosa possibile, anche se non frequente specie in adulti che, tra l'altro, costituiscono il mio materiale d'osservazione; si tratta delle cosidette forme « abarticolari » del reumatismo, che ci vengono appunto svelate nella loro reale natura dalla compromissione cardiaca. Fatta questa premessa, è facile spiegarci come talvolta ci si trovi in difficoltà per precisare nel singolo caso se ci troviamo di fronte ad una semplice tonsillite con compromissione miocardica o non piuttosto ad una miocardite reumatica espressione di una infezione reumatica decorsa senza manifestazioni articolari; io ho dato valore in questo campo alla presenza o meno di un'endocardite; nè il problema così prospettato deve apparire un semplice gioco di parole, perchè talvolta le alterazioni elettrocardiografiche dimostrabili nei tonsillitici sono di quel medesimo tipo che si riscontra anche nella miocardite reumatica; il decorso e l'evoluzione dei fatti ci potranno dire qualche cosa, difficilmente però dare sempre la sicura documentazione che si tratta di una cosa o dell'altra. Io mi sono prospettato questo problema che è senza dubbio di notevole importanza; ma non ho raccolto elementi di sicura e comprovata discriminazione valevoli per ogni caso. Nei miei ammalati che vennero successivamente sottoposti a tonsillectomia, ho sempre eseguito, in collaborazione col collega prof. D. Di Vestea, l'esame istologico delle tonsille e di quella parte dei tessuti peritonsillari che possono essere asportati con l'intervento. Avevo presenti in questa ricerca le segnalazioni di alcuni autori, secondo i quali nel reumatismo vero anche nelle tonsille e nei tessuti peritonsillari sono presenti, allorchè la ricerca sia fatta in vicinanza dell'episodio acuto, delle alterazioni istologiche da ritenersi specifiche per il reumatismo (Graff, Pico Muni). Devo dire però che dalle mie osservazioni non risultano finora dati istologici differenziali dimostrativi tra tonsilliti dei reumatici e tonsilliti dei non-reumatici, sicchè questo criterio istologico, che è pure un criterio « a posteriori », mi è venuto a mancare. Occorrerebbe il criterio istologico della lesione miocardica; ma ben si comprende come anche questo elemento ci sfugga; dato che rarissimamente semplici tonsillitici vengono a morte. Qualche dato però nella letteratura, a questo proposito, c'è. Davis e Smith riferiscono di aver osservato alcuni casi di blocco cardiaco completo in soggetti semplicemente affetti da tonsillite acuta; e in un caso mortale, indagini isto-

logiche dimostrarono la presenza nel nodo di Tawara e nel fascio di His di infiltrazioni leucocitarie e monocitarie, senza cellule giganti, che non presentano il tipo istologico dei noduli reumatici di Aschoff, e nelle quali infiltrazioni con metodi appropriati erano dimostrabili dei diplostreptococchi. Questi reperti istologici che permettono di differenziare la natura di queste lesioni da quelle reumatiche, vengono direttamente ad avvalorare il sospetto che esistano lesioni miocardiche esclusivamente legate ad una tonsillite. Non oserei però in base a questo solo caso affermare senz'altro l'esistenza di un preciso rapporto tonsillite-miocardite e tanto meno a precisarne la natura; ma la segnalazione e la documentazione di fatti di questo genero conservano la loro importanza non fosse altro dottrinale. Trattasi però di un solo caso in cui non può essere escluso (anzi è sospettabile anche in base al decorso mortale della malattia), che si sia trattato di una forma di sepsi tonsillogena, la « Sepsis nach Angina » degli autori tedeschi; in tal caso non sarebbe da meravigliarsi se anche si sono trovate localizzazioni settiche (presenza di streptococchi!) nel tessuto miocardico; con il che naturalmente si entra in altro campo.

Rimane pertanto, per mio conto, ancora aperto il problema della vera natura di queste compromissioni cardiache osservabili in corso di tonsillite.

Per coloro che sostengono l'importanza della tonsillite quale agente causale di molte malattie, e di esse ammettono la natura streptococcica, reumatismo compreso, reperti di questo tipo non vengono a rappresentare che la riprova del fondamento della dottrina focale.

Ma poichè in tal caso si parte da presupposti che non sono ancora dimostrati, è evidente che non ce ne possiamo servire per la dimostrazione di altri fatti che permangono ugualmente tuttora oscuri. Ma indipendentemente da dottrine, e quale che sia la vera e intima natura delle lesioni cardiache che stanno alla base di alterazioni elettrocardiografiche osservabili in corso di tonsillite, rimane pur sempre la constatazione clinica che esistono casi di tonsillite in cui anche si osservano alterazioni elettrocardiografiche notevoli senza che sia documentabile l'intervento di una chiara infezione reumatica.

Premesso che in una buona parte dei tonsillitici acuti non ho osservato alterazioni notevoli degli elettrocardiogrammi, le alterazioni notate in diversi casi sono di diverso tipo e grado, e più precisamente si possono osservare: alterazioni dall'onda atriale P consistenti in una sua deformazione, aumento di sviluppo, allargamento, bifidità, difasismo; allungamento del tratto P-R (in un caso, blocco atrio-ventricolare incompleto); modeste alterazioni dei complessi ventricolari (gruppo QRS) come riduzione di ampiezza, segni di cosidetta predominanza ventricolare, lievi uncinature lungo il decorso delle onde R od S; alterazioni dell'onda T, abbassamento, appiattimento, negatività, difasismo.

È inutile qui fermarsi su quello che può essere il significato di tutte queste varie alterazioni; in linea di massima si può affermare che esse corrispondono a patimenti del tessuto miocardico e particolarmente dei tessuti specifici del cuore; va comunque tenuto presente che precisamente le anomalie che si sono più frequentemente constatate sono quelle stesse che anche si rinvengono assai spesso nel reumatismo acuto: alterazioni dell'onda atriale e del tratto P-R; mentre le prime di esse quando si osservano nel reumatismo sono da molti messe in rapporto con lesioni vere e proprie del miocardio

atriale (che sembrano quasi costanti nel reumatismo, Talalaieff, Swift, ecc.) o con lesioni valvolari della mitrale e conseguenti modificazioni della funzione atriale, le seconde sono generalmente messe in relazione con lesioni del fascio atrio-ventricolare sede frequente di localizzazioni reumatiche; si è parlato anzi di una certa predilezione di quest'infezione per i tessuti specifici, ed anche ricerche istologiche documentano questo fatto. Ora, la somiglianza delle alterazioni sia nel reumatismo (quasi costanti) sia nella tonsillite (relativamente rare) può suggerire un ulteriore criterio di analogia. Devo dire però che deduzioni tanto sempliciste vanno evitate, perchè sia in altre malattie infettive, quando si hanno alterazioni elettrocardiografiche, sia e specialmente nelle più svariate condizioni sperimentali di fronte a cause tossiche le più diverse, le alterazioni dei tessuti di conduzione sono le prime a manifestarsi all'elettrocardiogramma, data forse una più elevata sensibilità dei tessuti specifici rispetto al rimanente miocardio; sicchè il trovare come primo segno un allungamento del tratto P-R non ci dice con sicurezza che lesioni istologiche vere e proprie sono presenti a carico del fascio atrio-ventricolare, bensì più semplicemente che una causa tossica agente sul cuore trova un esponente anzitutto in un precoce e più manifesto risentimento dei tessuti di conduzione. Quando però non si tratta più di un semplice allungamento del tratto P-R, ma si documenta invece anche un blocco atrio-ventricolare, allora è assai più logico, non però necessario, pensare precisamente all'esistenza di alterazioni anatomiche vere e proprie del fascio atrio-ventricolare. E allora non può negarsi senz'altro un avvicinamento a quanto si ha nel reumatismo vero.

Quali siano con precisione le cause che anche nella semplice tonsillite provocano a carico del cuore fatti nel senso suddetto, è difficile poter dire. Un'eventuale localizzazione di germi è probabilmente evenienza rara, per quanto l'osservazione di Davis e Smith la documenti; la possiamo comunque considerare come cosa possibile. La comparsa di vere e proprie alterazioni istopatologiche nel senso, ad esempio, di infiltrati nodulari diffusi a substrato allergico, è per ora ammissibile soltanto come ipotesi; la possibilità di provocare sperimentalmente con meccanismo streptococcico focale-allergico (Magrassi) formazioni miocardiche a tipo nodulare è senza dubbio un dato di fatto di notevole importanza in questo senso; anche indipendentemente da un tale meccanismo, già la semplice presenza di streptococchi (inoculazioni endovenose di piccole dosi, provocazione di un'infezione streptococcica localizzata) può determinare nell'animale fatti di miocardite nodulare; condizioni sperimentali tutte queste, che sotto parecchi punti di vista sono avvicinabili alla condizione morbosa rappresentata nell'uomo da una tonsillite acuta, tanto più che, come abbiamo visto, fugaci batteriemie streptococciche sono precisamente documentabili anche nell'uomo. Ma il più probabile meccanismo, per lo meno in un primo tempo, di queste compromissioni miocardiche nei tonsillitici, è quello tossico. Ciò dico non perchè esso sia documentato o perchè le altre possibilità non possano verificarsi, ma perchè l'osservazione grafica ripetuta nei miei ammalati a distanza di qualche tempo dalla scomparsa dei segni di flogosi tonsillare, ha mostrato assai frequentemente la scomparsa anche delle anomalie elettrocardiografiche; è logico quindi pensare a condizioni momentanee.

In alcuni casi ho potuto constatare, in accordo con ciò, questo singolare comportamento: tonsillite acuta — comparsa di determinate alterazioni elet-

trocardiografiche; regressione della tonsillite — scomparsa delle alterazioni elettrocardiografiche; ripresa a distanza di qualche giorno della tonsillite — ricomparsa delle medesime alterazioni elettrocardiografiche; nuova regressione della tonsillite — nuova scomparsa delle alterazioni elettrocardiografiche. In questi casi la condizione transitoria basale è evidente. Non sempre però è così. Già intanto è da tener presente questa tendenza al ripresentarsi nello stesso soggetto delle medesime anomalie di fronte alla medesima condizione, tanto più che talvolta queste stesse alterazioni sono sì del medesimo tipo, ma risultano, col ripetersi della tonsillite, di grado più accentuato, quasi che i tessuti già una volta lesi avessero una maggior sensibilità e rispondessero con ripercussioni volta a volta più manifeste. A parte questo, in alcuni tonsillitici a frequenti recidive acute si osserva anche, allorchè alterazioni elettrocardiografiche sono presenti, una loro regressione dopo l'episodio acuto, ma non una loro completa scomparsa: cioè permane, anche a distanza dal fatto acuto, un qualche cosa di stabile che ci sta forse a segnalare un patimento persistente di alcuni tessuti e di alcune funzioni del cuore. In altre parole, se si vuol dare un certo valore ai fatti osservati, sembra si possa dire che, mentre *la tonsillite acuta non è sempre indifferente per il cuore*, il ripetersi frequente di recidive acute tonsillari può essere una condizione sufficiente a spiegare la presenza in questi malati di alcune alterazioni elettrocardiografiche, espressione per proprio conto di un patimento miocardico con ogni probabilità legato alla tonsillite.

*
* *

Quanto è stato ora riferito documenta che per effetto della tonsillite si possono svolgere nell'organismo dei patimenti a carico del rene e del cuore; ciò indipendentemente da malattie vere e proprie a sè stanti quali la glomerulo-nefrite acuta postanginosa e la miocardite reumatica. Non è escluso che anche altri organi ed apparati risentano in maniera particolare dallo svolgersi di una tonsillite; tuttavia questi ultimi fatti sono più difficilmente documentabili.

Una grande difficoltà si incontra allorchè si prendano in considerazione quei modesti *risentimenti articolari* che talvolta si osservano anche nel corso della semplice tonsillite. Il problema è per conto mio assai delicato; parlare di « reumatismo » è difficile di fronte alla mitezza dei sintomi soggettivi, alla quasi completa assenza di quelli obbiettivi, alla non dimostrata compartecipazione endocardica. Eppure, dopo quanto ho detto in relazione al possibile risentimento miocardico nei tonsillitici, all'esistenza di forme abarticolari di reumatismo, alla difficile documentazione di una lesione endocardica nel 100 % dei casi anche di reumatismo vero, talvolta, nel singolo caso, permane una incertezza di giudizio clinico; e ciò tanto più che in alcuni casi di semplice tonsillite il risentimento articolare non è poi tanto modesto da passare quasi inosservato, ma può costituire invece un segno clinico di una certa entità. Io non ho raccolto elementi diretti che mi permettano in ogni caso di portare criteri discriminativi precisi: gran parte del giudizio si basa sulla coesistenza o meno di una affermabile endocardite; e a questo criterio tuttora fondamentale mi sono attenuto ed all'altro che ci viene dalla nozione che allorchè si sviluppa un reumatismo vero che segue ad un'angina tonsil-

lare intercorre tra l'un fatto e l'altro lo spazio di 2-3 settimane e non vi è invece contemporaneità di manifestazioni morbose. È probabile che qualche elemento più solido ci potrebbe venire da indagini istologiche praticate mediante biopsia dei tessuti sinoviali e forse anche dall'esame della sinovia. Non ho elementi personali al riguardo, nè mi consta che da altri ricerche di questo genere siano state eseguite; non posso quindi fermarmi su questo punto; tuttavia credo opportuno di non passarci sopra del tutto.

Allorchè si punge una grande articolazione (per es. ginocchio) con abbondante essudato in corso di reumatismo articolare acuto con tutti i segni della classica infezione reumatica (endocardite, sensibilità ai salicilici, ecc.), si resta a volte colpiti dal vedere un essudato nettamente siero-purulento, non molto diverso (per quanto meno corpuscolato) da quanto si può osservare per artriti concomitanti a sepsi streptococcica o anche per artriti gonococciche; il tipo dell'essudato articolare non è pertanto criterio sempre sicuro per ammettere o escludere una vera artrite reumatica. Per quanto riguarda una eventuale biopsia del tessuto sinoviale giova ricordare che anche qui l'indagine istologica non è sempre sicuramente discriminativa per una forma o un'altra di artrite; la specificità delle lesioni reumatiche, quando si prendano in considerazione i tessuti sinoviali, non è tuttora definita in modo sicuro; tutt'altro; in quanto non sempre, anzi raramente, si possono trovare tipici noduli reumatici del tipo di quelli osservabili nel miocardio. Se si tengono presenti le osservazioni di Gräff, si deve concludere che talvolta casi di reumatismo genuino (Rheumatismus infectiosus specificus di Gräff) si accompagnano ad alterazioni sinoviali che sono del tutto banali, con flogosi essudativa e non distinguibile da altre alterazioni quali si possono ritrovare anche nelle artriti streptococciche.

D'altra parte anche le lesioni considerate specifiche, del reumatismo, secondo Klinge, possono ritrovarsi anche in altri tipi di artrite (Magrassi), quasi con ciò si dovesse arrivare ad ammettere che le modalità di reazione tissulare dei tessuti sinoviali siano piuttosto limitate ed uniformi, il che sembra convalidato dall'esito di numerose ricerche sperimentali (Chini, Magrassi, Locatelli, Vacirca, ecc.). Sicchè criteri basati anche su indagini istologiche o sull'essudato sinoviale non sembrano in ogni caso essere valevoli per sicure diagnosi differenziali. Rimane il criterio cronologico e quello clinico dell'endocardite, anche quello terapeutico della sensibilità ai salicilici non sempre essendo di sicuro valore.

Anche per quello che riguarda il risentimento articolare nei tonsillitici si verifica quanto è stato notato per il rene e per il cuore, e cioè che col ripetersi della flogosi tonsillare in questi soggetti che già precedentemente hanno presentato risentimento articolare, questo risentimento torna a manifestarsi nuovamente e precisamente a carico delle articolazioni, spesse volte assumendo carattere di maggiore entità, e non è raro trovare soggetti che si lamentano di frequenti dolori alle articolazioni e nei quali si riscontra una incompleta funzionalità articolare, soggetti nei cui precedenti altro non si trova, esclusa essendo naturalmente un'infezione reumatica, che frequenti e recidivanti flogosi tonsillari acute. Quali siano i rapporti che legano questi fatti con alcune forme di reumatismo cronico non è dato di precisare con sicurezza; anche il criterio che si tratti sicuramente di forme infettive per il fatto che in tali casi la velocità di sedimentazione dei globuli rossi è aumentata,

non sempre è valevole, perchè trattandosi, come spesso è, di soggetti tonsillitici cronici, l'aumento della velocità di sedimentazione può essere messo precisamente in rapporto con la presenza di focolai di flogosi cronica tonsillare come in parte risulta da ricerche qui praticate dalla dott. Mussafia.

Si vede pertanto quanto sia tutt'altro che semplice il definire con esattezza il tipo e l'entità di questi risentimenti articolari che si osservano in corso di tonsillite acuta e quanto incerti siano i confini che ci permettono di stabilire dove finisce un semplice risentimento articolare da tonsillite banale e dove cominci una vera e propria malattia articolare, un « reumatismo » nel senso lato della parola.

Anche qui, come è già stato detto per il cuore, il meccanismo patogenetico che lega la tonsillite ai fatti articolari, è tutt'altro che chiaro; fattori batterici, tossici e allergici possono in via teorica avere ciascuno la propria parte; riguardo a quest'ultimi, intorno ai quali tante discussioni si sono svolte con eccessivi facilismi e forse anche con eccessivi negativismi, dobbiamo dire che molte ricerche sperimentali stanno a documentarne un'importanza generica, dei quali fatti ho avuto altrove occasione di occuparmi. Particolarmente le ricerche eseguite con meccanismo sperimentale per così dire streptococcico-focale-allergico (Chini, Magrassi) consentono di affermare che è probabile l'intervento anche in patologia umana di fatti analoghi. Ad ogni modo possiamo dire, tenendo presente quanto è stato esposto al principio di questa nota (transitorie batteriemie streptococciche, ecc.), che anche nell'uomo possono verificarsi quelle condizioni che sono state attuate nell'esperimento e che hanno portato alla dimostrata comparsa di alterazioni istologiche dei tessuti sinoviali e periarticolari.

*
* *

Tutti questi vari tipi di compromissioni renali, cardiache, articolari osservabili nei soggetti tonsillitici acuti, presentano generalmente questo singolare comportamento: di andare in linea di massima ciascuno per proprio conto; nel senso cioè, che un tonsillitico acuto può presentare o fatti renali, o fatti cardiaci, o fatti articolari, ma non, o meno spesso, contemporaneamente tutti questi patimenti in uno stesso soggetto; se anche talvolta in uno stesso malato essi coesistono, uno è nettamente prevalente; non solo, ma se la flogosi tonsillare torna a ripetersi a più o meno lunga distanza di tempo, e se con la recidiva tonsillare anche tornano a manifestarsi i segni clinici del patimento di un organo, questi segni sono di nuovo precisamente a carico di quell'organo che già precedentemente li aveva manifestati. Di fronte a constatazioni di questo genere, sorgono prontamente due ordini di problemi: per quale motivo la flogosi tonsillare sia seguita dall'un tipo di risentimento piuttosto che da un altro; e quali fattori intervengano a far sì che un medesimo organo o sistema isolatamente reagisca alla ripetentesi condizione morbosa. Su quest'ultimo argomento avrò occasione di ritornare più diffusamente più avanti; esso è della massima importanza. Circa il primo problema due diversi ordini di cose devono esser presi in considerazione: o esiste veramente un particolare organotropismo di germi o loro sostanze tossiche, o intervengono particolari fattori predisponenti legati alla struttura o momento funzionale dei singoli tessuti che reagiscono in maniera diversa nei vari individui

ad una medesima situazione generale tossi-infettiva. Con il primo criterio si confonde in ultima analisi la dottrina di Rosenow, che, spinta all'estremo, ha inglobato entro la sua rete (patogenesi focale, eziologia streptococcica, organotropismo elettivo dei germi) tutte le malattie e dei reni e del cuore e delle articolazioni per le quali non era dimostrata una diversa e definita eziologia; criteri così semplicistici estesi a confini così vasti hanno portato a facili esagerazioni e al necessariamente conseguente scetticismo su tutto quanto è stato il fondamento e lo sviluppo ed ha attinenza con il concetto di infezione focale. Tuttavia, anche da un punto di vista astratto, l'ammissione dell'esistenza di germi, appartenenti ad un medesimo gruppo, diversi per diverse proprietà e attività biologiche che si estrinsecano anche con un diverso e peculiare organotropismo, può avere fondamento in biologia e non può essere denegata in maniera assoluta e definitiva. Io devo necessariamente in questo campo assegnare un certo valore anche alle mie esperienze condotte su diverse centinaia di animali e che mi fanno ritenere che qualche cosa di vero in questo campo esista, anche se le difficoltà di scendere a fondo nel significato di esperienze condotte, per necessità di cose, un po' grossolanamente obbligano ad andare prudenti in troppo facili generalizzazioni e ancor più in sistemazioni speculative in campi tanto oscuri della patologia. Intanto, anche per mantenerci il più possibile aderenti ai fatti semplici, ha pure il suo valore il fatto che, allorchè si iniettano nell'animale culture di streptococchi di provenienza tonsillare in genere, si osserva una loro tendenza a localizzarsi e a dare manifestazioni morbose chiaramente rilevabili all'esame anatomo-patologico, precisamente a carico delle articolazioni, del rene e del cuore. Si potrà obbiettare che questo si osserva nell'animale e che non sappiamo quali siano le affinità di questi germi per i tessuti dell'uomo, e con ciò togliere conseguentemente ogni valore alla ricerca sperimentale di questo tipo; ma ciò, appunto per la non precisa conoscenza dei fatti, è ancora arbitrario, e d'altra parte alcuni elementi suggeriscono precisamente un parallelismo tra patologia sperimentale e patologia umana anche su questo terreno; basta ricordare alla facilità e alla frequenza con cui in tipiche sepsi streptococciche si osservano anche nell'uomo localizzazioni morbose proprio a carico delle articolazioni, del rene e del cuore; criteri questi che non sono privi di importanza anche diagnostica clinica. La patologia sperimentale può così conservare parte del suo valore e dimostrarci la possibilità e la tendenza che hanno germi di provenienza tonsillare a determinare direttamente o indirettamente manifestazioni morbose specie e proprio a carico delle articolazioni, del rene e del cuore; il che in fondo è proprio quanto si osserva e ci suggerisce la clinica.

Che in tutto ciò stia l'essenza dei fatti clinici quali a noi appaiono, sarebbe eccessiva pretesa affermare; noi possiamo in parte sospettarlo e ricordare la possibilità che le cose si svolgano in questo modo. Ma non possiamo d'altra parte negare l'*influenza di fattori intimamente legati all'organismo;* purtroppo dobbiamo dire che la documentazione precisa di questi fattori, sospettabili in vario modo, ancora ci sfugge. Fatti di grande importanza emergono dalle ricerche e dalle osservazioni di Frontali sulla compartecipazione endotelio-capillare nelle tonsilliti e sulle relative alterazioni in corso di glomerulo-nefrite, reumatismo, ecc., e che hanno permesso all'A. di giungere alla formulazione del concetto di « sindromi endoteliali e di costituzione en-

doteliale » alla base di svariate affezioni dell'infanzia, alcune delle quali qui ci interessano, e nelle quali non è escluso l'intervento di fattori eminentemente costituzionali. Ma mi sembra difficile per ora poter dire di più.

Comunque sta di fatto che di fronte alla semplice tonsillite l'organismo può presentare segni di patimento a carico di diversi organi ed apparati, i più comuni e più frequenti essendo i segni di compromissione renale, articolare cardiaca.

Ma come si osservano questi fatti, così non possiamo escludere che anche altri organi possano volta a volta subire per effetto o in coincidenza di una tonsillite una compromissione più o meno evidente. E anche senza prendere in considerazione gli eventuali rapporti che nel singolo caso possono manifestarsi tra tonsillite e altre malattie a distanza vere e proprie ben definite (nello sviluppo largo della teoria delle infezioni focali sono state incluse nell'ambito della dottrina le più svariate malattie per molte delle quali è invece presumibile e in parte anche documentata una ben diversa eziopatogenesi: eritema nodoso, ulcere gastro-duodenali, coliti, colecistiti, pieliti, affezioni oculari diverse, molte forme nervose centrali e periferiche, ecc.), alcuni fatti suggeriscono la possibilità di estendere le nostre conoscenze in questo campo. Mi limito al riguardo a qualche osservazione meno nota.

*
* *

Nella mia casistica piuttosto vasta ho potuto raccogliere alcune osservazioni che permettono la presa in considerazione di *rapporti tra tonsillite acuta e sindromi da ipertiroidismo.*

Si tratta di sei casi (tutte donne) senza particolari precedenti, in cui a distanza di pochi giorni da una tonsillite acuta o addirittura in coincidenza con essa, si sono chiaramente manifestati segni clinici di spiccato ipertiroidismo; sindrome chiara, con tumefazione anche notevole della tiroide, dimagramento rapido anche forte, irrequietezza psichica, insonnia, tachicardia, tremori, fatti oculari della serie basedoviana, diarrea, manifestazioni vasomotorie e sopra tutto uno spiccato aumento del metabolismo basale (cifre comprese tra + 25 e + 49 %).

Questi casi sono stati trattati come dei basedowiani, a tutti è stata consigliata la tonsillectomia che fu eseguita solo in tre casi; in questi l'intervento fu seguito da un ritorno più o meno rapido e più o meno completo alla norma (preceduto da una riasacerbazione della sintomatologia subito dopo l'intervento; si veda più avanti). Degli altri tre casi, uno sfuggì all'osservazione; gli altri due anche a distanza di mesi presentavano in atto la loro sindrome ipertiroidea attenuata da appropriati trattamenti.

È probabile che fatti di questo genere siano più frequenti di quanto a tutta prima non sembri; recentemente Halle ha notato in molti casi in seguito a tonsillectomia la riduzione o scomparsa di segni di tireotossicosi. Quello che è difficile è di precisare il tipo dei rapporti che intercorrono tra tonsillite e patimento tiroideo, se la tonsillite sia stata veramente la causa di quest'ultimo nel senso, ad esempio, di una localizzazione batterica o tossica (vera tiroidite infettiva?), o se piuttosto la tonsillite, quale fattore tossi-infettivo generale non abbia rappresentato che un momento occasionale bastevole a dare il via, per così dire, ad uno stato latente di ipertiroidismo, a rompere aspeci-

ficamente un equilibrio già instabile attraverso altre ripercussioni o neurovegetative (Rosenow ha affermato che anche alcuni stati di neurosi neurovegetative possono riconoscere un'origine focale) o endocrine (va ricordato che ho osservato questi fatti solo in donne con qualche irregolarità mestruale). E anche qui, come già per il rene, il cuore, le articolazioni, le idee patogenetiche possono essere molteplici, ma sempre limitate al valore di ipotesi. E così non possiamo escludere altri risentimenti endocrini; qualcuno ha ricordato l'insorgenza di glicosurie che hanno aperto la strada anche ad un diabete vero e proprio in coincidenza con tonsilliti, e che sono state favorevolmente influenzate da una tonsillectomia (Jänisch). Io tuttavia non ho osservato chiari fatti di questo genere, e mi limito pertanto ad un semplice cenno al loro riguardo. Tuttavia il campo è aperto anche a indagini dirette in questo senso.

Anche in altri capitoli della patologia (malattie nervose, oculari, gastrointestinali, ecc.) sono osservabili fatti in linea di massima analoghi. In parte me ne sono altrove occupato e non intendo fermarmi qui in eccessivi dettagli.

Cap. II. — **Rapporti tra una tonsillite cronica e fatti morbosi a distanza.**

È questo uno dei problemi più controversi, da tempo prospettato dal punto di vista clinico e che attende la sua risoluzione. Si entra in pieno nel terreno « focale ». Intendo attenermi il più possibile aderente ai fatti osservati e limitarmi ad alcune principali osservazioni che suggeriscono legami diretti tra flogosi cronica delle tonsille e processi morbosi che si svolgono a distanza. Di questo problema in generale è stato già trattato nelle ricordate relazioni; cercherò di evitare inutili ripetizioni.

Il valore che può essere assegnato ad una tonsillite cronica risente grandemente di fattori personali e di particolari indirizzi mentali: cercherò di spogliarmene.

Già intanto mi pare estremamente difficile poter fissare nell'individuo adulto un criterio-limite tra quello che deve intendersi per tonsilla normale, e quello di tonsilla non normale; in altri termini già *la diagnosi di tonsillite cronica non è sempre delle più facili;* si è giunti ad affermare che nell'uomo adulto non esistono tonsille perfettamente normali, ma che tutte sono più o meno chiaramente malate (Merkel).

Esula dal mio campo quello che può essere la isolata patologia delle tonsille e la diagnostica delle varie forme di tonsillite cronica. Quello che costituisce uno dei punti nodali dell'importanza di una tonsillite nei suoi rapporti con la medicina generale, è stabilire quali sono le tonsilliti che possono avere *un significato « causale »* nella patologia generale dell'organismo; giungere cioè alla diagnosi di quella che alcuni autori (Worms e Le Mée) chiamano *« tonsillite causale »*; si tratta in altre parole di stabilire quale è l'importanza patogena di una tonsillite cronica; la definizione di questo punto equivarrebbe alla risoluzione d'emblé di grandi problemi. Ma anche tenendo conto di quanto è stato detto e scritto al riguardo da numerosissimi autori, si deve alla fine concludere che siamo tuttora assai lontani dal punto d'arrivo. Tutta-

via tentativi in questo senso sono stati compiuti ed hanno anche portato all'acquisizione di nozioni di una certa importanza pratica.

Nella abbastanza recente (1928) ampia relazione di Worms e Le Mée che si basa, tra l'altro, anche su una larghissima inchiesta condotta nei vari Paesi d'Europa e d'America, i due autori giungono alla elencazione di una serie di criteri che vanno tenuti presenti nella formulazione di un giudizio sulle tonsilliti croniche intese come fattore causale di varie affezioni morbose a distanza.

Tali criteri, che sono riferiti anche da altri Autori (Robecchi), sono i seguenti:

1) fuoriuscita di pus o di muco-pus alla spremitura eseguita sui pilastri anteriori, con presenza di germi (generalmente streptococchi) nel materiale così raccolto;

2) ipertrofia dei gangli linfatici latero-cervicali, escluse naturalmente altre cause (tubercolosi, ecc.). Particolare significato avrebbe la presenza del cosidetto « ganglio tonsillare » situato dietro l'angolo della mandibola tra la vena giugulare interna e le vene facciali comuni; secondo alcuni autori però questo segno avrebbe importanza minore nell'adulto;

3) recidive frequenti di tonsillite acuta;

4) comparsa in coincidenza con una recrudescenza tonsillare acuta di una riesacerbazione dei fatti morbosi a distanza;

5) arrossamento ed edema del pilastro anteriore;

6) ipertrofia e arrossamento della tonsilla;

7) presenza di tonsille piccole, incapsulate, intraveliche, dure e aderenti ai pilastri: tonsille di questo tipo presenterebbero una minima possibilità di drenaggio (« Il valore patogeno di una tonsillite è proporzionale al suo modo di drenaggio » Goddart); e ad esse da molti viene assegnato il massimo di potere patogeno (« Quanto più la tonsilla si nasconde, tanto maggiori sono le possibilità che essa sia dannosa » Worms e Le Mée);

8) presenza di zaffi caseosi nelle cripte;

9) presenza di cicatrici sulla superficie tonsillare, espressione di pregressi processi infiammatori;

10) presenza di febbricole non altrimenti spiegate, accompagnate da stato generale compromesso e particolarmente da astenia, faticabilità, inappetenza, dolori vaghi;

11) presenza (nel bambino) di contemporanei fatti auricolari;

12) dimostrazione alla transilluminazione diafanoscopica di strie scure, espressione di cicatrici o di raccolte purulente entro il parenchima dell'organo.

Se prendiamo in considerazione ciascuno di questi segni a sè o anche nel loro insieme ci accorgiamo che essi, come ammettono gli stessi Worms e Le Mée, ad eccezione forse di quello di cui al n. 4 (riesacerbazioni morbose a distanza per recidiva tonsillitica), non possono in alcun modo giustificare un giudizio di « tonsillite causale » nel senso prima specificato; essi sono segni di grande valore sì, ma semplicemente per affermare uno stato di compromissione morbosa della tonsilla, per dirci che esiste una tonsillite cronica in atto, ma niente più. E se dovesse bastare l'accertare la presenza di una tonsillite cronica in atto, per riferire alla tonsillite quanto di patologico si osserva nel malato e di cui non conosciamo eziologia e patogenesi precise, commetteremmo un grossolano errore di logica clinica.

L'insufficienza di questi criteri per così dire « specialistici » nella valutazione dell'importanza patogena generale di una tonsillite cronica, suggerisce che altri devono essere i criteri o per lo meno i tentativi da seguirsi a questo scopo.

Tre ordini di dati vanno al riguardo tenuti presenti, e sono:

1) lo studio delle recrudescenze morbose a distanza a seguito di una recidiva tonsillare acuta, recrudescenze che si svolgono a carico di quegli organi o sistemi che sono precisamente malati;

2) il risultato che si ottiene mediante il cosidetto « test tonsillare », di cui ora dirò;

3) gli effetti consecutivi alla tonsillectomia, intesi sia come reazioni generali e locali che seguono all'intervento, sia come risultato a distanza di tempo sullo svolgimento dei processi morbosi la cui causa veniva fatta risalire alle tonsille.

Quest'ultimo insieme di fatti costituisce un criterio « a posteriori », che potrà avere importanza dal punto di vista dottrinale e pratico, ma che è di scarso significato clinico diretto e preventivo; e d'altra parte la sua valutazione è resa incerta dall'intervento di fattori molteplici sui quali ritornerò più avanti. Gli altri due criteri sembrano avere più diretta importanza pratica per lo scopo preciso di definire il valore « causale » di una tonsillite; tuttavia nella loro interpretazione occorre essere grandemente prudenti e non lasciarsi andare a facili e dannosi semplicismi.

In fondo una recidiva spontanea di tonsillite acuta e gli effetti determinati nella tonsilla da un massaggio tonsillare quale si esegue nel così detto « test », costituiscono elementi che possono sino ad un certo punto equivalersi; le considerazioni che possono essere fatte per l'una cosa sembrano essere valevoli in linea di massima anche per l'altra; per questo motivo credo opportuno procedere ad una loro valutazione d'insieme.

Il criterio informatore fondamentale che ha suggerito il procedimento del « test tonsillare » è il seguente: se si esegue un massaggio su una tonsilla cronicamente infiammata, si deve provocare un passaggio di sostanze (forse germi, più facilmente sostanze tossiche) contenute entro le tonsille, nel sangue e provocare in tal modo artificialmente e comodamente uno stato di cose simile a quanto si verifica spontaneamente allorchè la tonsilla va incontro ad una recrudescenza spontanea del suo stato di flogosi; come in coincidenza con quest'ultima evenienza si possono osservare nell'organismo delle riesacerbazioni di processi morbosi a distanza, così tali riesacerbazioni potranno anche insorgere allorchè la flogosi spontanea è sostituita dal massaggio artificiale, cioè da una specie di flogosi artificiale. A queste induzioni corrisponde in molti casi la realtà dei fatti. Ne viene che lo studio del test tonsillare è indubbiamente di una certa importanza.

IL « TEST TONSILLARE ».

È superfluo rifare qui la storia minuta delle ricerche condotte sul « test tonsillare »; dati al riguardo si trovano in numerosi lavori sull'argomento, cui rimando. Mi limito qui a riferire i dati di fatto che vanno tenuti presenti e che vanno utilizzati nella valutazione dei risultati. Va anche premesso che

le prime e fondamentali ricerche venivano eseguite mediante massaggio delle tonsille, ma che attualmente oltre al massaggio sono anche in uso altre modalità tecniche, tra cui particolarmente la cosidetta ventosazione tonsillare che consiste in una aspirazione esercitata sull'organo e che può essere opportunamente graduata; questo secondo metodo è più semplice, reca meno noia al malato, può permettere una maggiore uniformità della grandezza dello stimolo esercitato; esso è attualmente preferito da molti autori (Worms e Le Mée, Olivetti e Malan), per quanto sembra che alcuni effetti della manovra siano meno chiari rispetto a quelli ottenuti mediante massaggio. Comunque nei loro risultati i due metodi fondamentalmente si equivalgono ed hanno un analogo valore.

Gli effetti provocati dal massaggio e dall'aspirazione tonsillare sono principalmente di due ordini diversi: *generali* e *locali a focolaio*. I primi sono rappresentati prima di tutto da modificazioni leucocitarie e secondariamente e meno frequentemente da fatti generali come febbre, modificazioni della velocità di sedimentazione delle emazie, della pressione arteriosa, ecc. I secondi consistono in possibili, ma non costanti reazioni a carico di organi e di tessuti diversi, che si esplicano come reazioni cosidette a focolaio, cioè attraverso recrudescenze di vari organi: reazioni renali, articolari, ecc. I fenomeni generali sembrano essere più evidenti, specie le modificazioni leucocitarie, per effetto del massaggio; quelli a focolaio, per effetto della ventosazione (Worms e Le Mée). Indice fondamentale del risultato di un test tonsillare è giudicata la variazione leucocitaria.

Se ci si basa sui risultati d'insieme delle varie ricerche (W. Schmidt, Bottura, Worms e Le Mée, Robecchi, Robecchi e Lupo, Lo Cascio, Castellani e Rosti, Olivetti e Malan, Chini e Ciancarelli, ecc.), si può giungere a questa conclusione:

Allorchè si pratica il massaggio (e analogamente la aspirazione) di tonsille sane o che non presentano segni clinici di flogosi, o su logge tonsillari dopo asportazione chirurgica delle tonsille, o su tonsille che sono state opportunamente irradiate sino alla scomparsa dei segni di flogosi, o su altri punti della cavità faringea, boccale, ecc., non sono dimostrabili consecutive modificazioni leucocitarie o esse sono estremamente ridotte; allorchè invece il massaggio è praticato su tonsille con segni di flogosi cronica in atto o che sono comunque alterate, malate, si osservano costantemente delle modificazioni leucocitarie; queste modificazioni si ricercano mediante conteggi dei globuli bianchi eseguiti immediatamente prima del massaggio e successivamente ad esso a distanza varia di tempo, facendo dei prelevamenti di 15 minuti in 15 minuti per lo spazio di 2-3 ore e anche più.

Le prime ricerche di W. Schmidt avevano segnalato che il massaggio su tonsille sane è seguito da linfopenia, quello su tonsille malate da leucocitosi e polinucleosi; era stato così pensato che sostanze contenute in tonsille sane avessero azione linfotattica negativa, che queste sostanze mancassero nelle tonsille malate o fossero sostituite da altre ad azione leucocitosica. Tuttavia ora tenendo conto di un maggior numero di fatti messi insieme da numerose ricerche, la conclusione accettata dalla maggior parte degli autori è quella che ho riferito.

Circa la linfopenia che talvolta realmente si può osservare dopo massaggio su tonsille sane, non si pensa oggi tanto all'eventuale mobilizzazione di

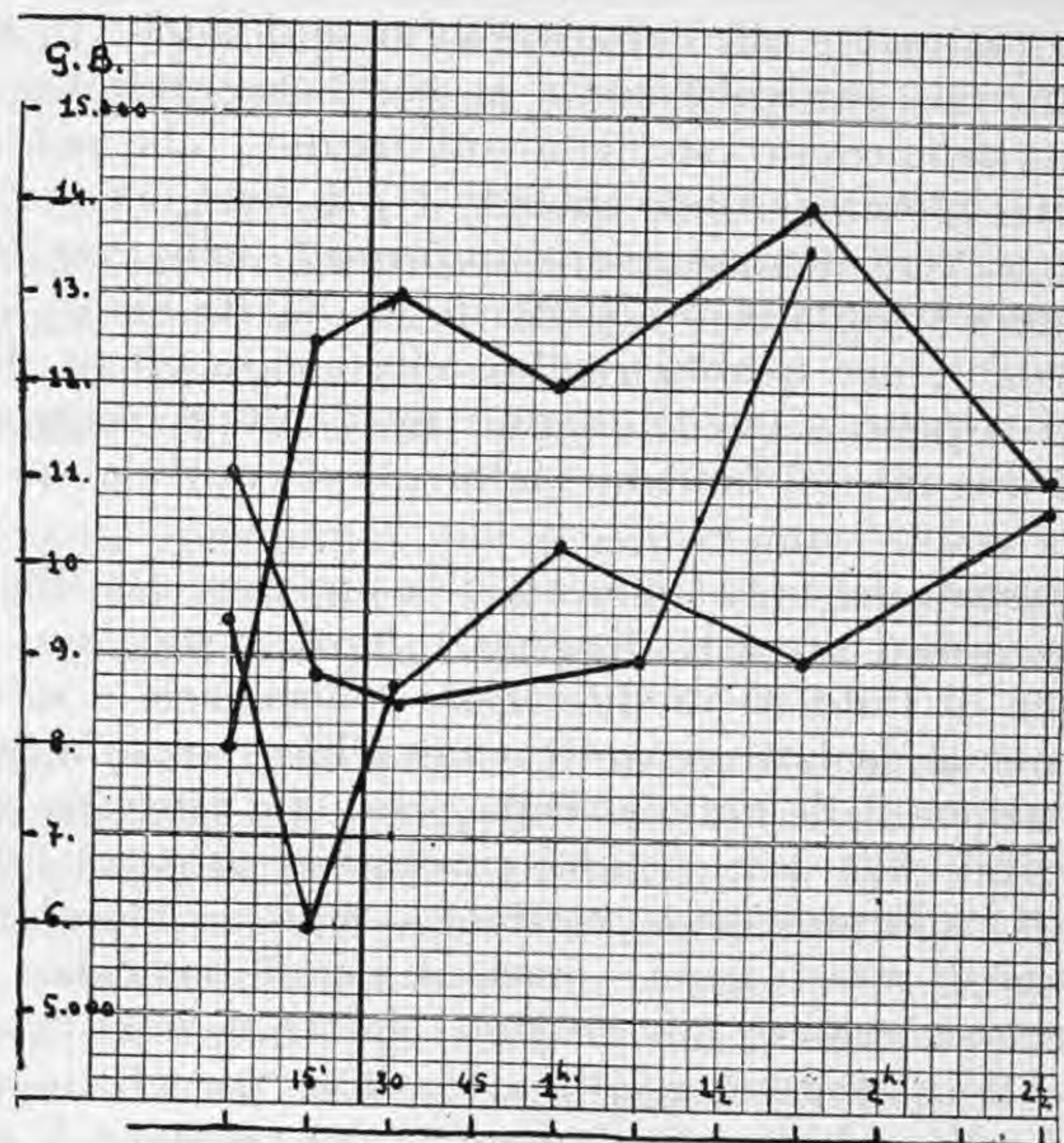



FIG. 1.

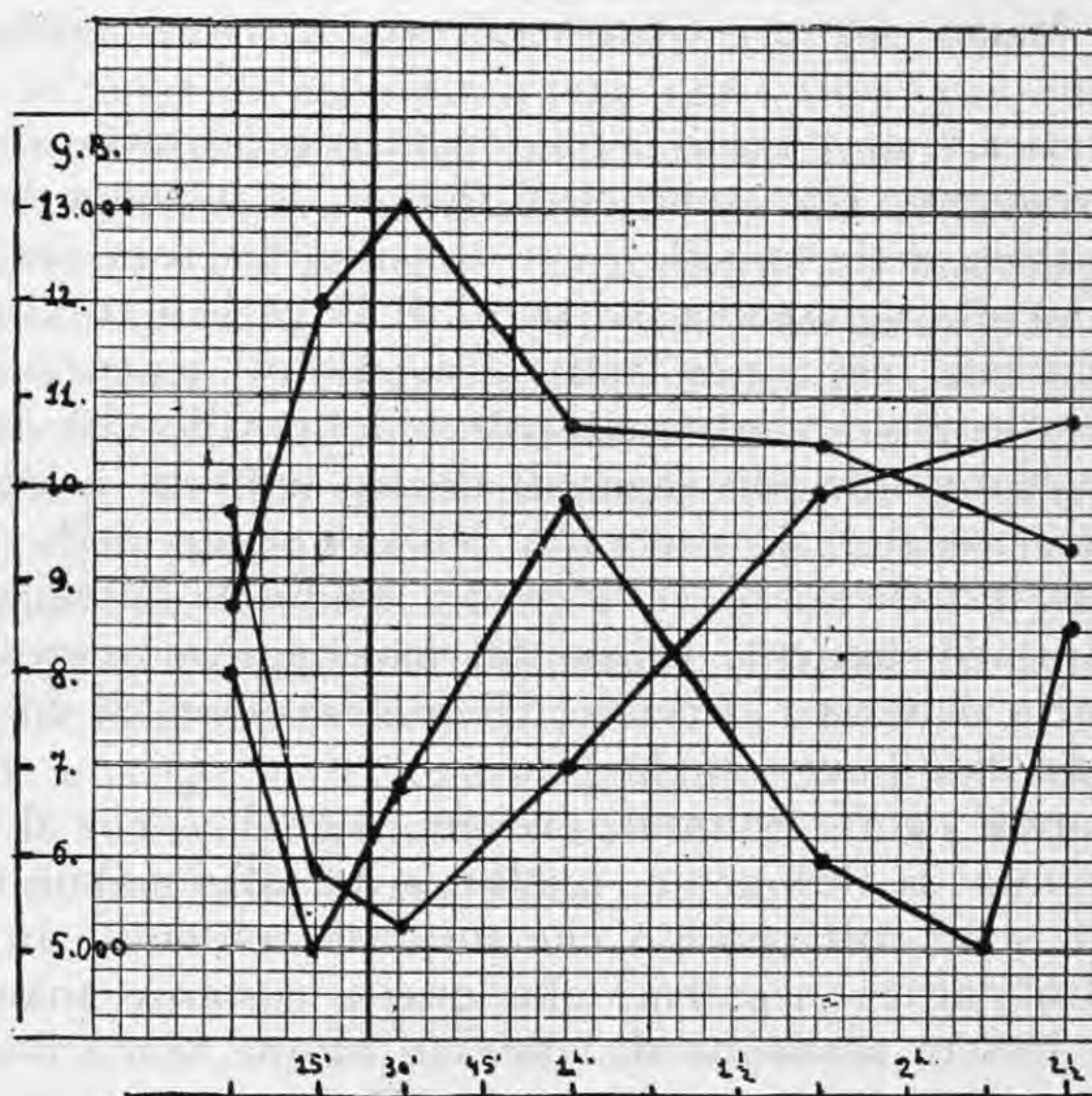



FIG. 2.

FIGG. 1 e 2. — Tipi diversi di curve leucocitarie in séguito a massaggio tonsillare.

ipotetiche sostanze ad azione linfotattica negativa, quanto piuttosto (Bottura) all'intervento di influenze di natura neurovegetativa. Oggi tutta l'interpretazione delle modificazioni leucocitarie consecutive a massaggio è impostata su termini alquanto diversi da quanto veniva pensato da principio. Specie per opera di Robecchi si tende ora a vedere in queste variazioni l'espressione di una specie di *crisi emoclasica* provocata nell'organismo da sostanze pervenute in circolo a seguito del massaggio; e poichè nello svolgimento di una crisi emoclasica è probabile l'intervento di fattori neurovegetativi, concezioni diverse possono trovare su questo terreno punti di contatto e vicendevolmente completarsi. In realtà le modificazioni leucocitarie quali si osservano dopo massaggio possono somigliare notevolmente a quelle di una comune crisi emoclasica.

Tuttavia dobbiamo dire che in base a varie ricerche anche nostre *queste variazioni leucocitarie presentano da caso a caso contegno anche notevolmente diverso*, e non solo da caso a caso, ma anche, come ora dirò, da *prova a prova* eseguita nello stesso soggetto. Non esiste cioè un modo costante di manifestarsi di queste variazioni leucocitarie tale da permettere la costruzione schematica di una modificazione-tipo; in quanto che si possono osservare curve leucocitarie dei tipi più diversi: si è cercato anzi (Olivetti e Malan) di individuare questi vari tipi e classificarli tenendo conto delle varie forme morbose in cui si osservano; ma il tentativo, anche in base a quanto ho potuto notare io, non trova ancora sicuri riferimenti pratici.

Come ho detto, le variazioni leucocitarie sono volta a volta diverse; riguardo ai dati numerici si può dire che si possono osservare: leucopenie transitorie seguite da leucocitosi con ritorno graduale ai valori di partenza; leucocitosi notevoli precedute da una prima fase di modesta leucopenia, seguite da una seconda fase leucopenica, con ritorno graduale alla norma; fugace leucocitosi seguita da leucopenia notevole; soltanto leucopenia con graduale ritorno alla norma preceduto o meno da transitoria leucocitosi; in una parola ogni tipo di variazione numerica dei globuli bianchi (v. fig. 1, 2).

Talvolta le curve che si possono costruire presentano delle oscillazioni multiple, « a montagne russe », avendo così somiglianza con quelle curve « a dorso di cammello » segnalate nelle crisi emoclasiche (Gedda e Angeleri).

È difficile dire se tutti questi vari tipi di curve leucocitarie hanno un significato analogo o forse diverso: volendo dare un significato ad alcune mie osservazioni, secondo le quali massaggi eseguiti nello stesso individuo in momenti diversi (a distanza di uno, due giorni) sono seguiti da curve leucocitarie talvolta simili ma talvolta anche di aspetto profondamente diverso e per così dire opposto (v. fig. 3), io sarei propenso a credere che in linea di massima *tutti questi vari tipi di curve si equivalgono nel denunciare una condizione di cose che non è normale;* è probabile che nello svolgimento di queste variazioni leucocitarie intervengano fattori di momento in momento diversi, legati a situazioni organismiche diverse, fattori mal precisabili e alle cui influenze momentanee possono essere riferite le diversità di reazione che provochiamo attraverso il massaggio. Sicchè possiamo concludere che allorchè a seguito del massaggio si osservano modificazioni di una certa entità del tasso leucocitario, siano esse in un senso o in un altro o variamente combinate, è da ritenere che nella tonsilla massaggiata siano contenute sostanze abnormi e che ciò precisamente si osserva nelle tonsille con flogosi cronica. Questo, in linea generale, è il criterio comunemente ammesso.

Qualche limitazione è però opportuna. È ammesso che devano essere considerate sane, o per lo meno non cronicamente malate, o ancora sprovviste di significato patogeno, quelle tonsillè il cui massaggio non è seguito da reazioni leucocitarie.

Ciò sarà vero in linea di massima; ma non va preso in senso assoluto. *Non è frequente trovare nell'adulto una tonsilla perfettamente sana.* Io ho po-

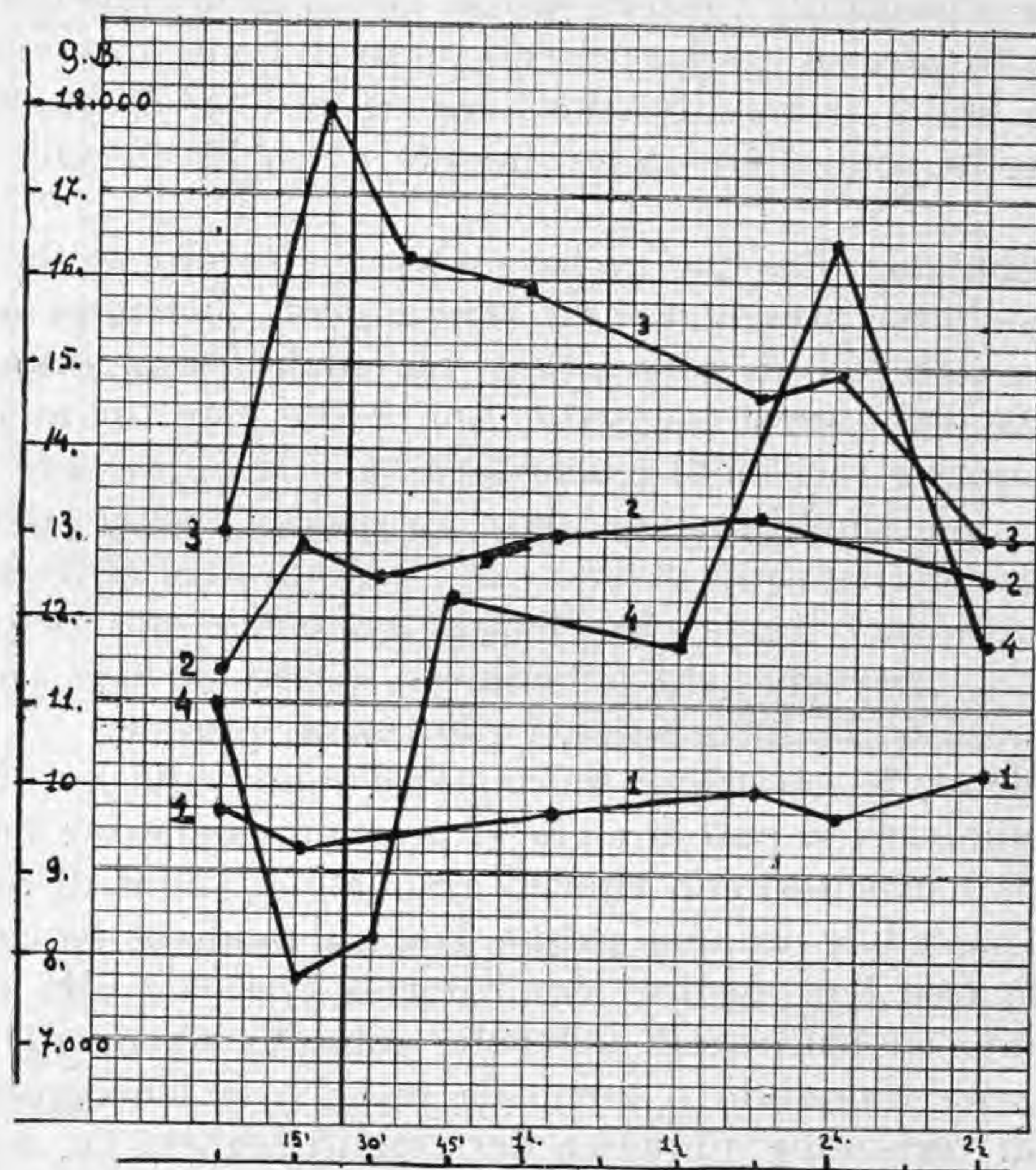



Fig. 3. — Tipi diversi di curve leucocitarie consecutive a massaggi tonsillari ripetuti, a distanza di un paio di giorni l'uno dall'altro, nello stesso soggetto (tonsilliti recidivanti): 1) 1° massaggio: quasi nessuna variazione; reaz. febbrile assente; 2) 2° massaggio: scarse modificazioni leucocitarie (lieve leucocitosi); reaz. febbr.: 37°, tracce di albumina; 3) 3° massaggio: leucocitosi intensa con lento ritorno ai valori di partenza; reaz. febbr. 37°,1, tracce di albumina e qualche cilindro nel sedimento; 4) 4° massaggio: leucopenia relativa seguita da intensa leucocitosi; reaz. febbr. 37°,3, tracce di albumina e qualche emazia nel sedimento.

tuto vedere che quasi ogni massaggio su tonsilla è seguito da più o meno manifeste variazioni leucocitarie; si può giustamente obbiettare che nella valutazione di un « test » si deve tener conto di variazioni di una certa entità e non di cose modeste, che possono essere anche dipendenti dalla imperfezione dei mezzi; però ho anche osservato che se in questi soggetti con scarse o minime reazioni al massaggio (non in tutti ma in un discreto numero), si torna a ripetere il massaggio, due, tre, quattro volte, a distanza di volta in volta di uno o due giorni, le reazioni leucocitarie che si possono ottenere a seguito di questi successivi massaggi si fanno sempre più manifeste sino ad aversi spiccate variazioni di vario tipo. Si può ritenere che anche in questi casi le

tonsille siano malate, o inversamente che la comparsa di variazioni leucocitarie da massaggio non sia elemento sufficiente per affermare che la tonsilla possa avere importanza patogena; la prima cosa è probabilmente più vicina al vero della seconda; con il che si dovrebbe concludere che non basta a volte una sola prova per definire negativo un test tonsillare. È forse probabile che modesti stati di flogosi siano poco influenzabili dal massaggio tonsillare, che occorra procedere a massaggi ripetuti per mobilizzare dalla tonsilla sostanze abnormi, ma non per questo trattasi di tonsille che possono essere ritenute perfettamente normali: Robecchi e Lupo hanno visto che i « test » da positivi si fanno negativi quando il massaggio viene praticato su tonsille che

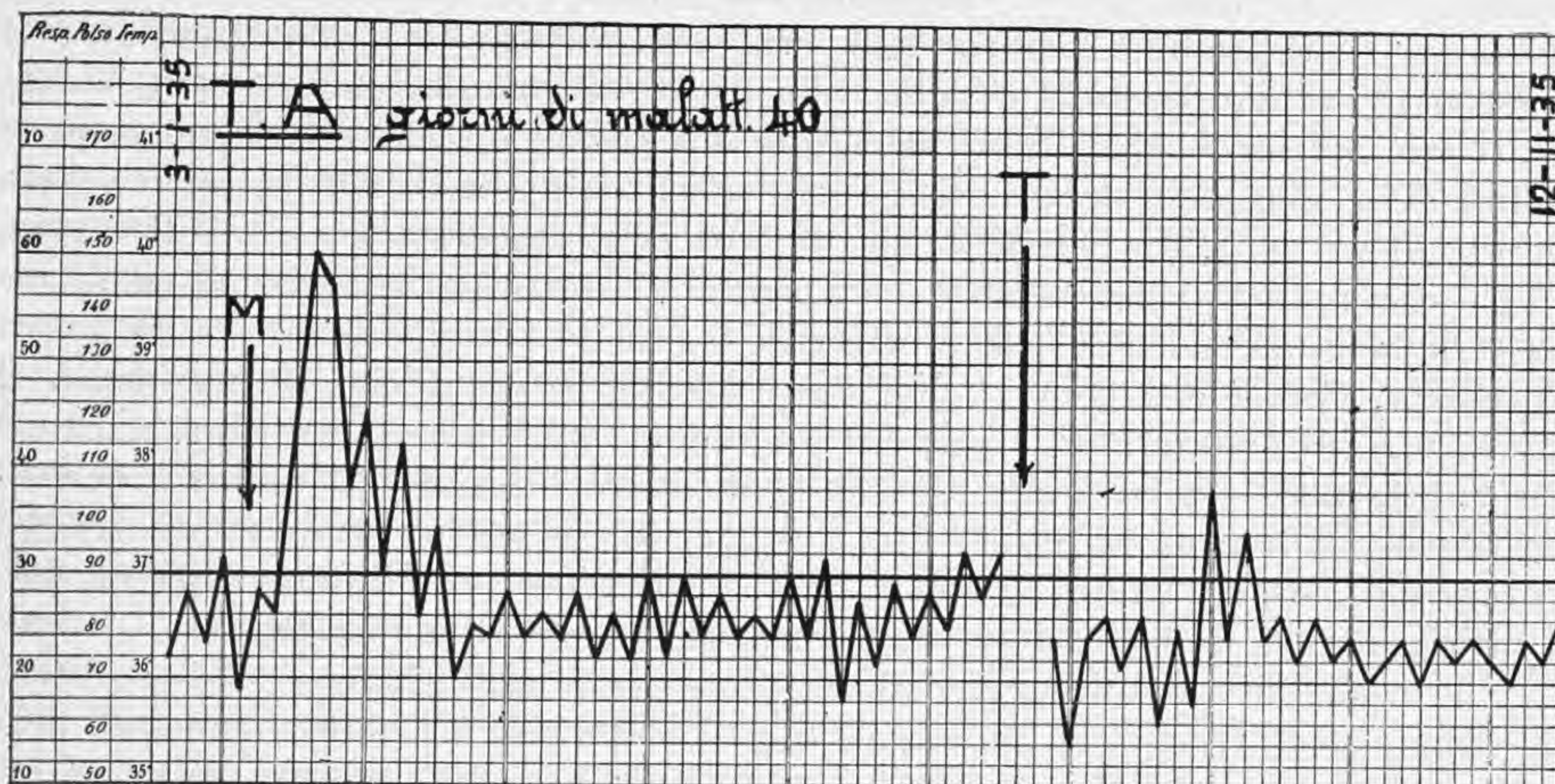



FIG. 4. — Tonsillite acuta recidivante con risentimento renale: tipo di reazione da massaggio e da tonsillectomia. — M = massaggio tonsillare (4° massaggio): forte reazione febbrile con risentimento renale; T = tonsillectomia: reazione febbrile tardiva, reazione renale immediata (albuminuria, discreta elevazione dell'azotemia).

erano state opportunamente irradiate e che presentavano la scomparsa di ogni segno di flogosi.

Se queste mie osservazioni saranno riscontrate giuste in numero notevole di casi, ne verrà anche una deduzione logica e di una certa importanza; questa: se variazioni leucocitarie si riscontrano in seguito al massaggio tonsillare quasi in ogni caso, cioè nella gran parte degli individui anche di quelli, quanto al resto, normali, quale significato di importanza pratica nei rapporti tra tonsillopatia e malattia a distanza potrà essere assegnato al risultato cosidetto positivo di un « test » tonsillare? Non mi nascondo la perplessità in cui sono venuto a trovarmi in diversi casi di fronte a questa prova; e ne ho tratta l'impressione che forse *anche questo metodo d'indagine quando venga limitato allo studio delle conseguenti modificazioni leucocitarie non serva molto di più che a suggerirci che si è in presenza di una tonsillite cronica,* che cioè la tonsilla è malata, ma non per questo poterne dedurre che la tonsilla in quel determinato caso abbia anche un significato patogeno più spe-

cifico. In altre parole è logico il dubbio che un test leucocitario positivo altro non sia che un ulteriore elemento per la diagnosi di tonsillite cronica, e poco più.

Elementi ai quali sembra logico assegnare un valore di una certa importanza, sono quelli che si riferiscono ad altre reazioni dell'organismo che possono manifestarsi al seguito di un massaggio tonsillare. Queste altre reazioni sono in parte generali, in parte, come si suol dire, a focolaio.

Per le reazioni generali come la *febbre*, che talvolta compare a distanza di qualche ora, modesta (ma non sempre, v. fig. 4), piccole variazioni della pressione arteriosa (Robecchi), eventuali modificazioni della velocità di sedimentazione delle emazie (Mussafia), credo poco si possa dire di diverso da quanto è stato detto per le variazioni leucocitarie; le modificazioni pressorie possono rientrare nel quadro delle crisi emoclasiche secondo Robecchi; le variazioni di temperatura e della velocità di sedimentazione possono essere utilizzate nel senso che si può sospettare che quelle sostanze che sono responsabili delle variazioni leucocitarie siano in parte anche di natura tossica (febbre); ciò va ricordato perchè di per sè una crisi emoclasica non ci dice gran che sulla natura delle sostanze che possono determinarla e che possono essere della più svariata natura, batterica o non (v. crisi emoclasica da acqua distillata, Gedda e Angeleri). Nel caso del test leucocitario da massaggio si avrà pure probabilmente a che fare con una crisi emoclasica (Robecchi); è probabile però che si tratti di *crisi emoclasica da sostanze tossiche verosimilmente di natura batterica*. Ciò è suggerito, se anche per ora non ancora dimostrato, da altri fatti, e non è cosa indifferente per l'interpretazione dell'intima natura delle reazioni organismiche successive a massaggio.

Procedendo a dei dosaggi dell'eventuale tasso agglutinante del siero verso lo streptococco isolato da tonsilla di malati sottoposti a ripetuti massaggi tonsillari, ho osservato che questo tasso, quando era già presente prima della manovra, ha subito una elevazione, contenuta generalmente entro limiti modesti, però evidenti, e talvolta anche assai notevoli (per esempio da 1:160 a 1:1280). Ciò si è osservato sia in tonsillitici semplici sia in casi in cui anche erano presenti risentimenti morbosi diversi, veri reumatismi acuti recidivanti, cronici, ecc.

L'interpretazione del fatto non è semplice, in quanto è noto che semplici trattamenti aspecifici possono influire sulla situazione immunitaria di un organismo; ciò si verifica per diverse infezioni ed è probabile che analoghi fatti intervengano di fronte all'infezione streptococcica. A questo proposito ho in corso ricerche sperimentali. Giova tener presente che i massaggi ripetuti non sono riusciti a provocare la comparsa di un potere agglutinante del siero, quando questo era totalmente assente, bensì soltanto ad elevarlo, e non sempre, quando già esisteva. La possibilità quindi che si tratti di fenomeni aspecifici è probabile, così come però non è nemmeno escluso che possano intervenire fattori anche specifici, streptococcici. Anche l'aumento, talvolta osservato, della intensità delle intradermoreazioni allo streptococco dopo ripetuti massaggi va tenuto presente nello studio di questi fatti; anche qui però non si può dire se siano intervenuti meccanismi aspecifici o specifici, l'una e l'altra cosa potendo benissimo verificarsi. A parte l'intima natura di questo aumento di reattività tissulare, il fatto di per sè sta ad indicare che queste flogosi ripetute possono indurre modificazioni dello stato dei tessuti, anche di

quelli (cute) che non sono sede particolare di manifestazioni morbose. A maggior ragione è probabile che ciò intervenga nella compagine dei tessuti già alterati, e le modificazioni delle intradermoreazioni (praticate naturalmente con lo streptococco autogeno e in condizioni uniformi di ricerca) assumono il significato di indici rivelatori della aumentata o comunque modificata reattività tissulare a stimoli flogistici.

*
* *

Le reazioni a focolaio che possono comparire a seguito di massaggio, e più ancora, secondo Worms e Le Mée, dopo aspirazione tonsillare, sono quelle che a tutta prima sembrano convalidare l'idea dell'esistenza di rapporti tra tonsillopatia e malattie a distanza. Si può infatti osservare, durante o dopo la ricerca del test, la comparsa di recrudescenze morbose a carico di alcuni organi: generalmente si tratta di reazioni renali e articolari che si svolgono rispettivamente in individui nefritici e reumatici o per meglio dire con manifestazioni morbose a carico dei reni e delle articolazioni. Si può cioè avere in seguito al massaggio quello che si osserva in coincidenza con una recidiva tonsillitica acuta nelle stesse categorie di malati. Queste reazioni a focolaio sono monomorfe; si esplicano cioè solo a carico dei reni nei soggetti con fatti morbosi pregressi o in atto a carico dei reni; sono a carico delle articolazioni, in quelli con reumatismo articolare. Le *reazioni renali* consistono in una comparsa (accentuazione) di modesta albuminuria, e talvolta anche cilindruria ed ematuria microscopica; eseguendo le comuni prove di funzionalità renale in giorni nei quali vengono praticati ripetuti massaggi tonsillari, ho potuto osservare che là ove anche compare albuminuria ecc., anche la fuzionalità renale risulta compromessa (o se la compromissione era già presente, si accentua). Generalmente queste reazioni renali sono di breve durata: l'albuminuria può comparire a distanza di qualche ora dal massaggio, 2-3-4 ore, e scomparire dopo circa 10-15 ore. I massaggi ripetuti accentuano sempre più questa risposta renale e vi sono casi in cui segni di patimento del rene compaiono solo dopo il 2°, 3° o 4° massaggio. Queste reazioni renali sono ben obbiettivabili con il sistematico esame chimico e microscopico delle urine. Meno facilmente valutabili sono le *reazioni articolari;* esse consistono in una comparsa o ripresa o accentuazione di dolori articolari; compaiono non tanto frequentemente e sono presenti solo in quegli individui che già avevano presentato o presentavano in atto dolori articolari e si svolgono a carico di quelle articolazioni che già erano compromesse; il loro momento di comparsa è di solito a diverse ore di distanza dal massaggio, 18-24 ore circa, e regrediscono non sempre tanto prontamente. Anche in questo caso si verifica talvolta ciò che è stato detto per il rene; cioè successivi massaggi rendono più manifeste queste reazioni.

Di fronte a fatti di questo tipo non sono pochi coloro che vedono nella comparsa di queste reazioni la riprova, quasi addirittura sperimentale, dell'importanza patogena di una tonsillite intesa precisamente in senso causale. È questo, a mio parere, uno dei punti più delicati nello studio dei rapporti: tonsillopatie, malattie a distanza. Nella loro valutazione occorre procedere con molta critica e grande cautela.

Va detto subito che noi non sappiamo l'intima natura di queste reazioni: possono essere fatte soltanto delle ipotesi; esse possono essenzialmente dividersi in due gruppi: o si tratta di reazioni « specifiche », o si tratta di reazioni « aspecifiche »; nell'un caso si avrebbe la dimostrazione di un fattore « causale » nella tonsillopatia; nell'altro tale dimostrazione verrebbe a mancare; potrebbe rimanere il sospetto talvolta logico, ma non la documentazione sicura. Vorrei dire che, così posto, il problema racchiude in sè gran parte del fondamento clinico di tutta la costruzione focale. È logico e doveroso doverne parlare abbastanza dettagliatamente.

Sulla natura delle reazioni a focolaio consecutive a massaggio tonsillare.

Allorchè in seguito al massaggio di una tonsilla malata compaiono delle reazioni a carico di vari organi che si estrinsecano attraverso una recrudescenza della sintomatologia morbosa di questi organi, e il fatto torna a ripetersi regolarmente ogni volta che si pratica nello stesso individuo la prova, e si svolge sempre in un medesimo senso, è logico ritenere che queste reazioni siano strettamente legate alle modificazioni indotte nelle tonsille dalla manovra manuale e che siano dovute al passaggio in circolo di sostanze abnormi contenute nelle tonsille stesse. Quali siano con precisione queste sostanze non si può dire; esse possono essere e presumibilmente sono di natura batterica e anche streptococcica; la loro natura batterica è probabile quando si pensa che si possono avere delle, sia pur modeste, reazioni febbrili; la loro origine, almeno in parte, streptococcica può per lo meno essere sospettata: nella massima parte dei casi di tonsillite cronica le ricerche batteriologiche dimostrano che entro le tonsille sono contenuti in grande quantità ed in assoluta prevalenza precisamente degli streptococchi; in seguito a massaggio è stata anche osservata una, sia pur incostante e del tutto fugace, batteriema streptococcica (Richards) nei momenti immediatamente consecutivi al massaggio; la cosa è possibile se si pensa alle analogie con la tonsillite acuta ed è anche in parte documentata; il reperto deve però essere raro, come anche mi risulta da ricerche personali tuttora in corso. A lato di sostanze batteriche, in parte forse anche streptococciche, anche altre sostanze abnormi possono passare in circolo ed essere responsabili delle reazioni, sostanze ad esempio di disgregazione proteica originatesi nei focolai di flogosi cronica, od altri materiali organici di diversa natura. Ma quale che sia l'intima composizione di tali sostanze, va ammesso un loro passaggio in circolo non potendosi riferire modificazioni così notevoli nell'organismo in via puramente riflessa, semplice ipotesi e nulla più, se si pensa che il massaggio, cioè il medesimo stimolo, praticato in punti diversi del cavo bucco-faringeo all'infuori delle tonsille, non ha determinato la benchè minima modificazione leucocitaria (W. Schmidt, Worms e Le Mée, Bottura). Ciò andava pure pensato, se si pensa che la semplice provocazione del riflesso oculo-cardiaco può determinare modificazioni anche discrete della leucocitosi e della formula leucocitaria. Ma, sommato tutto, dobbiamo ritenere che un qualche cosa di abnorme passi in circolo, e a questo qualche cosa riferire le reazioni generali e a focolaio facilmente provocabili. La prima impressione che si può avere è quella che tali sostanze siano affini nella loro natura e modo di agire a quelle cause che pri-

mitivamente hanno determinato una lesione degli organi che presentano queste reazioni; ammettendo ciò, si sarebbe in pieno terreno « specifico »; ma è difficile poterlo affermare.

Anzitutto ricerche di Robecchi dimostrano che quelle medesime modificazioni leucocitarie e talvolta anche quelle medesime reazioni a focolaio che sono consecutive al massaggio, si possono anche provocare con la semplice iniezione parenterale di sostanze colloidali qualsiasi: ad esempio, con caseal calcico. Questo solo fatto dimostra in maniera chiara che per provocare tali reazioni non è « necessario » l'intervento di una determinata sostanza; è per questo che Robecchi riporta la patogenesi delle reazioni da massaggio ad una pura e semplice crisi emoclasica del tutto aspecifica. Ciò può essere; ma questa sola constatazione di fatto non è sufficiente ad escludere di per sè in maniera assoluta che le cose si svolgano anche diversamente; in realtà quando si pratica un massaggio tonsillare noi non facciamo affatto una iniezione di una qualsiasi sostanza colloidale aspecifica come il caseal, ma interveniamo in qualche modo su un organo ammalato e sono pertanto sostanze contenute entro questo organo che vengono mobilizzate provocandone in tal modo il loro passaggio in circolo; e ciò va tanto più tenuto presente in quanto quelle medesime reazioni che si provocano con il massaggio, intervengono anche spontaneamente allorchè la tonsilla va incontro senza l'intervento di alcun fattore artificiale ad una recrudescenza flogistica; solo possiamo dire in base alle ricerche ora dette che queste sostanze mobilizzate a livello tonsillare si comportano come altre sostanze a carattere colloidale eterogenee pervenute in circolo; ma non di più. Non diversamente le cose vanno, in altri campi della patologia, quando si prendono in considerazione le *reazioni tubercoliniche a focolaio* a carico di lesioni specifiche tubercolari; allorchè si ha una recrudescenza di un focolaio tubercolare per immissione in circolo di materiali tubercolari, si ha in linea di massima quella medesima reazione che anche si può provocare mediante immissione in circolo di altre sostanze eterogenee colloidali introdotte nell'organismo per via parenterale come il latte; ma non per questo soltanto possiamo dire che sono solamente e del tutto aspecifiche quelle sostanze che hanno provocato quelle prime reazioni; potremo dire che queste reazioni « possono » anche essere provocate in via aspecifica, e che i materiali tubercolari (tubercoline ecc.) si comportano come anche altre sostanze colloidali eterogenee.

Con ciò non si vuole affermare la natura « specifica » delle reazioni a focolaio consecutive a massaggio; questa natura specifica potrebbe essere affermata solo nel caso che fosse nota con precisione la causa che ha determinato il primitivo processo morboso o renale o articolare, che fosse nota la natura delle sostanze mobilizzate a livello tonsillare, e che tra questi due elementi fosse dimostrata una identità di natura; ma nessuno di questi elementi ci è noto con sicurezza. Risulta quindi da questo solo che non è possibile per ora « documentare » in alcun modo il carattere « specifico » di queste reazioni.

Noi conosciamo dalla *patologia sperimentale* e anche da numerose osservazioni cliniche alcuni fatti che sono di grande importanza nello studio interpretativo delle cosidette reazioni a focolaio, specifiche o aspecifiche che siano; ciò risulta dalle indagini sul comportamento dei focolai di flogosi di fronte alla presenza in circolo di sostanze colloidali eterogenee. Senza ricor-

rere ad una serie di citazioni e di dati, che sono oggi di conoscenza comune e che comunque ho avuto occasione di ricordare più minutamente in altri lavori, qui può essere in via conclusiva ricordato questo: che focolai di flogosi di qualsiasi natura essi siano rappresentano come delle specie di zone di attrazione e di fissazione di materiali colloidali eterogenei circolanti. Se si inietta endovena ad un animale un colore colloidale (elettronegativo) ed esiste in questo animale un qualsiasi focolaio flogistico spontaneo o artificialmente provocato, il colore viene fissato in detto focolaio in quantità superiore ad altri tessuti omologhi non infiammati e ivi più lungamente trattenuto, sicchè il focolaio stesso ne risulta più intensamente e per più lungo periodo di tempo colorato; se le sostanze ivi fissate e trattenute sono di per sè dotate di azione tossica, ne viene che questa azione tossica trova il modo di esplicarsi ampiamente sui tessuti flogosati con conseguente accentuazione di flogosi che può arrivare, a seconda della sostanza in esame, alla comparsa di fatti necrotici. Questa accentuazione flogistica è chiaramente rilevabile in via obbiettiva. La conoscenza di questi fatti ha aperto il campo alle più svariate indagini sperimentali, alcune delle quali sono già ricche di risultati che sembrano avere diretta attinenza con molti fenomeni osservabili in patologia umana, ed ha servito ad una interpretazione più fedelmente biologica di molte cose; alla loro luce prende forma più concreta e reale il vecchio e mal definito concetto di « *locus minoris resistentiae* » cui si deve tante volte ricorrere per la spiegazione di molti fatti di patologia umana. Per mantenerci nel campo delle « reazioni a focolaio », va detto che la nozione di queste indagini di patologia sperimentale trova piena applicazione nella interpretazione di tali reazioni: riguardo alle reazioni a focolaio tubercolari, è risultato che focolai di flogosi tubercolare seguono fedelmente questa legge di patologia generale, come tra l'altro è risultato da ricerche di Menkin che hanno messo in evidenza che sia la tubercolina, sia altre sostanze colloidali eterogenee si fissano prevalentemente nel focolaio tubercolare provocando una riaccensione dello stato flogistico con flogosi perifocali (non va dimenticato il comportamento dei vasi « entro » i focolai tubercolari), del tutto analoghe a quanto si può osservare nell'uomo per iniezione parenterale sia di tubercolina sia di altre sostanze colloidali eterogenee. Per quello che riguarda il contegno dei tessuti articolari, io stesso ho dimostrato, e la cosa è stata largamente confermata, che uno stato di flogosi articolare anche asettica, può costituire elemento di fissazione entro i tessuti articolari stessi dei più svariati materiali colloidali e granulari, batterici, proteici e non proteici; sicchè entro articolazioni comunque flogosate si arrestano e si fissano e ivi svolgono la loro peculiare azione patogena germi vari (streptococchi, ecc.), sieri eterologhi, colori colloidali (trypanblau, ecc.), materiali granulari inerti (inchiostro di china, ecc.); ne conseguono reazioni flogistiche più o meno intense, di diverso tipo e a diversa evoluzione a seconda delle singole sostanze usate. Tutto ciò non costituisce niente di nuovo, nel senso che tutto questo insieme di dati altro non rappresenta che un aspetto particolare di una legge generale di patologia; ma dimostra non fosse altro che anche per i tessuti articolari sono valevoli queste norme generali di patologia; voglio aggiungere che la primitiva flogosi atta a fungere da elemento richiamatore e fissatore è risultata nelle mie ricerche poter essere anche di assai modesta entità, forse consistente in ultima analisi in una semplice modificazione della permeabilità

delle pareti capillari; il che suggerisce che forse anche semplici modificazioni, anche momentanee, di circolo possono essere sufficienti a spiegare fatti di per sè malamente interpretabili; il che può avere larghe applicazioni in svariati campi della patologia umana.

Ritornando alle reazioni a focolaio consecutive a massaggio tonsillare, è possibile, anzi probabile, che esse siano in accordo con i dati sperimentali succintamente riferiti; il che vuol dire in altre parole che indipendentemente dall'intima natura, intesa in senso eziologico, dei processi morbosi che subiscono per effetto del massaggio una riaccensione, sostanze mobilizzate a livello tonsillare e penetrate in circolo, di qualsiasi natura esse siano, streptococciche o no, sono capaci di esplicare una loro azione patogena precisamente a carico di quei tessuti che non erano in condizioni anatomiche o funzionali perfettamente normali. Io sono molto propenso verso questa interpretazione che ci dà ragione anche di fatti diversamente male interpretabili. Io ho infatti talvolta osservato che il massaggio tonsillare può essere seguito da riesacerbazioni di manifestazioni articolari non reumatiche, e più precisamente gottose o tubercolari; il che induce a ritenere che queste reazioni « aspecifiche » sono perfettamente possibili. Volendo sottilizzare e volendo tener conto che assai spesso fatti apparentemente semplici non sono poi tali nella loro intima essenza, si potrebbe dire che anche in casi di questo genere noi non possiamo matematicamente escludere che queste reazioni possano essere in parte anche « non aspecifiche »; e mi spiego: l'intima natura del processo gottoso, di quei fatti che portano alla comparsa delle manifestazioni articolari gottose, accessuali o no, non ci è ancora completamente nota; tutt'altro; e non sono pochi coloro che vedono in questi fatti l'intervento di fattori allergici di svariata natura, proteici e forse anche batterici; sicchè l'esclusione che a fungere da antigeni intervengano in qualche caso sostanze di natura batterica, forse anche streptococcica, di possibile origine endogena e anche tonsillare, non può essere affermata in maniera assoluta; vorrei dire, anche tenendo conto di molti dati sperimentali, che è forse più facile sospettarlo che escluderlo. E per quello che riguarda le reazioni di artriti tubercolari, se è vero che esse possono essere interpretate come essenzialmente « aspecifiche », non va tuttavia nemmeno dimenticato che possono esservi influenzamenti reciproci tra fatti tubercolari e infezioni streptococciche, il che anche risulta da ricerche sperimentali di grande valore (Antoniazzi).

Ho voluto ricordare accanto alle reazioni a focolaio articolari dei reumatici (in senso lato) anche quelle che talvolta possono intervenire a carico di artriti gottose o tubercolari, e ricordare altresì la complessità dei relativi meccanismi patogenetici, per dimostrare non fosse altro la grande complessità di tutti questi fatti e l'incertezza che permane nella loro interpretazione e valutazione, anche se a spiegazione di questi fatti possiamo addurre concrete e fondate nozioni di patologia. Scrive Murri che in clinica non sembra valevole la legge di Newton secondo cui in scienza non occorre ricercare altre spiegazioni dei fenomeni allorchè siamo in possesso di una causa, di una nozione, che può completamente spiegarli; perchè noi non conosciamo mai se quella determinata causa può essere l'unica.

Comunque stiano le cose, si deve dire che le *reazioni a focolaio da massaggio « possono » essere benissimo spiegate in via puramente aspecifica;* e ad ogni modo esse non rappresentano un elemento sufficiente per poter af-

fermare, in base alla loro sola constatazione, che la causa prima di processi morbosi che vengono riaccesi dal massaggio abbiano un legame direttamente causale colla tonsillopatia e ancor meno che questo legame sia streptococcico, e che tali fatti possano venire utilizzati per una interpretazione eziologica. Può darsi cioè benissimo che i fatti primi riconoscano un'eziologia tutt'altro che streptococcica, ed una patogenesi tutt'altro che focale-tonsillare; le riaccensioni anche se sono dovute a sostanze streptococciche d'origine tonsillare, non possono per questo solo fatto venire utilizzate per interpretazioni eziologiche. Se così è, e io credo che la cosa sia perfettamente sostenibile e assai vicina al vero, viene a cadere ogni costruzione eziologica sostenuta sul solo rilievo di queste reazioni a focolaio che potevano sembrare a prima vista tanto significative e addirittura documentative. Ciò ha tanto più valore se si pensa che criteri del tutto analoghi sembrano valevoli per l'interpretazione anche di quelle riaccensioni spontanee immediate che si possono osservare per recidiva tonsillitica spontanea, le quali pure sono da molti considerate come un elemento probativo per la patogenesi focale-tonsillare di tante forme morbose articolari e per la loro probabile eziologia streptococcica. È per questo motivo che ho creduto opportuno fermarmi piuttosto diffusamente sull'analisi abbastanza minuta di queste reazioni a focolaio dalla cui esatta interpretazione dipende tanta parte dei criteri clinici su cui si basa largamente la dottrina focale.

Analoghe osservazioni valgono anche per la interpretazione delle *reazioni a focolaio consecutive ad uso di vaccini* streptococcici o no, e alle quali pure poteva essere assegnato un significato di ordine eziologico.

È inutile dire che queste considerazioni che ho fatto per le reazioni articolari trovano ugual campo di applicazione per la valutazione di altre reazioni a carico di altri organi (rene, ecc.).

*
* *

Merita un breve cenno anche il fatto da me osservato che così come si possono avere reazioni a focolaio a carico delle articolazioni e dei reni, anche se ne possono osservare *a carico del cuore* (v. figg. 5, 6, 7).

Le osservazioni a questo riguardo non sono ancora sufficientemente numerose da poter trarre deduzioni generali, ma, anche se per ora limitate di numero, hanno ugualmente importanza. Il loro contegno è in linea di massima analogo a quello degli altri tipi di reazioni, articolari e renali; ed esse sono consistite in una accentuazione, anche spiccata, di quelle alterazioni elettrocardiografiche che già preesistevano (allungamento del tratto P-R, alterazioni dei complessi ventricolari, dell'onda T, ecc.); il loro momento di comparsa è per ora difficilmente precisabile con esattezza: è per questo che ho in corso altre ricerche; finora ho notato che nei periodi immediatamente successivi al massaggio, durante lo svolgimento delle modificazioni leucocitarie, le alterazioni sono nei primi momenti assai modeste o assenti, si fanno più evidenti a qualche distanza di tempo, dopo 2-3 ore, permangono ancora talvolta dopo 24 ore e più. Questo comparire tardivamente o mantenersi a lungo è elemento da tener presente per la interpretazione di queste reazioni cardiache da massaggio: infatti le modeste modificazioni che si possono osservare a carico dei tracciati nei primi momenti mentre si svolge la cosidetta

A B C D

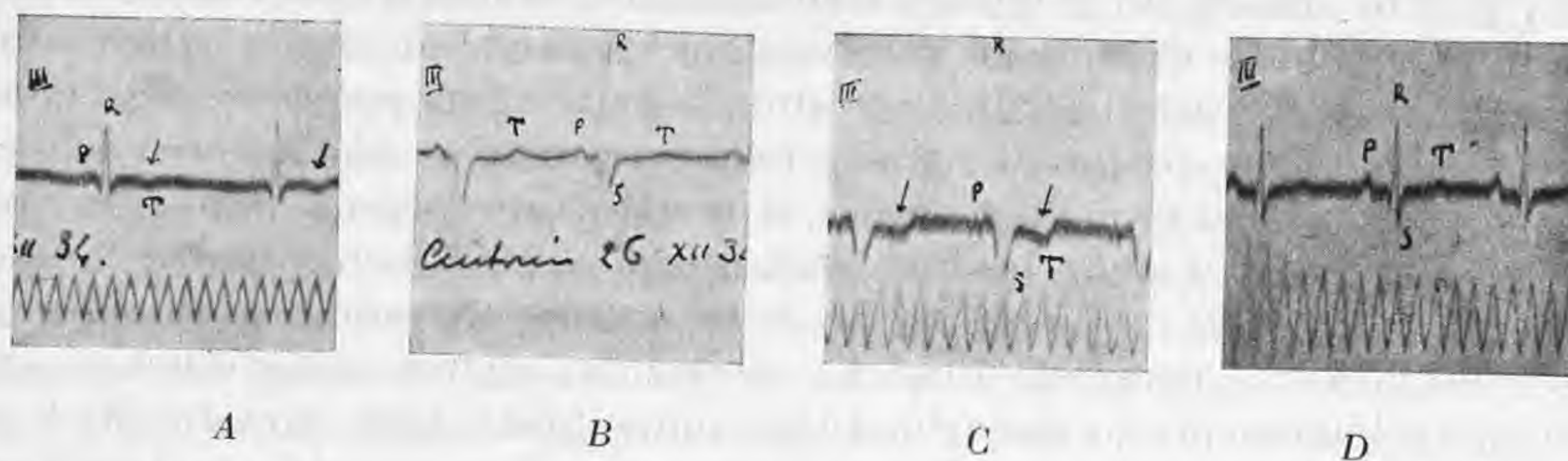



FIG. 5. — Tipo di reazione cardiaca da tonsillite e da massaggio in soggetto con tonsilliti recidivanti senza reumatismo. — *A*) Ecgr. durante tonsillite spontanea (onda T negativa in D. III); *B*) Ecgr. qualche giorno dopo tonsillite (onda T positiva in D. III); *C*) Ecgr. dopo 24 h. da massaggio (onda P difasica come durante tonsillite spontanea, e onda T nettamente negativa in D. III); *D*) Ecgr. qualche giorno dopo tonsillectomia (onda T di nuovo positiva in D. III).

A B C

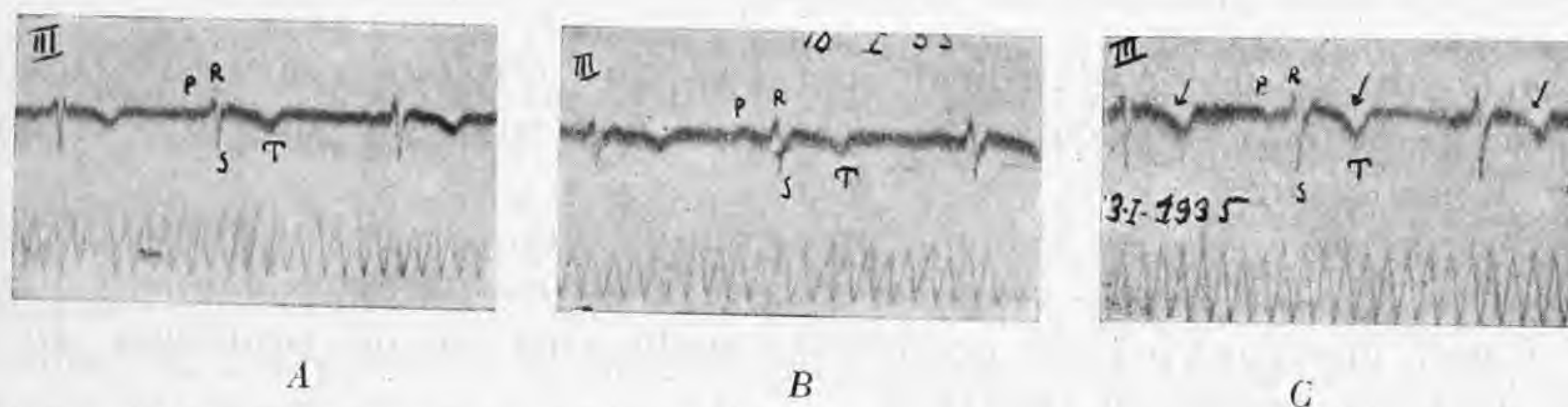



FIG. 6. — Tipo di reazione cardiaca da tonsillite, da massaggio e da tonsillectomia in soggetto tonsillitico senza reumatismo. — *A*) Ecgr. durante tonsillite acuta (onda T negativa in D. III) [pressione 80/120; azotemia 0,27]; *B*) Ecgr. qualche ora dopo massaggio: lieve aumento del tratto P-R; *C*) Ecgr. dopo tonsillectomia: lieve aumento del tratto P-R e spiccata negatività dell'onda T in D. III [pressione 80/125; azotemia 0,68; dopo 10 giorni dall'intervento, azotemia 0,29].

A B C

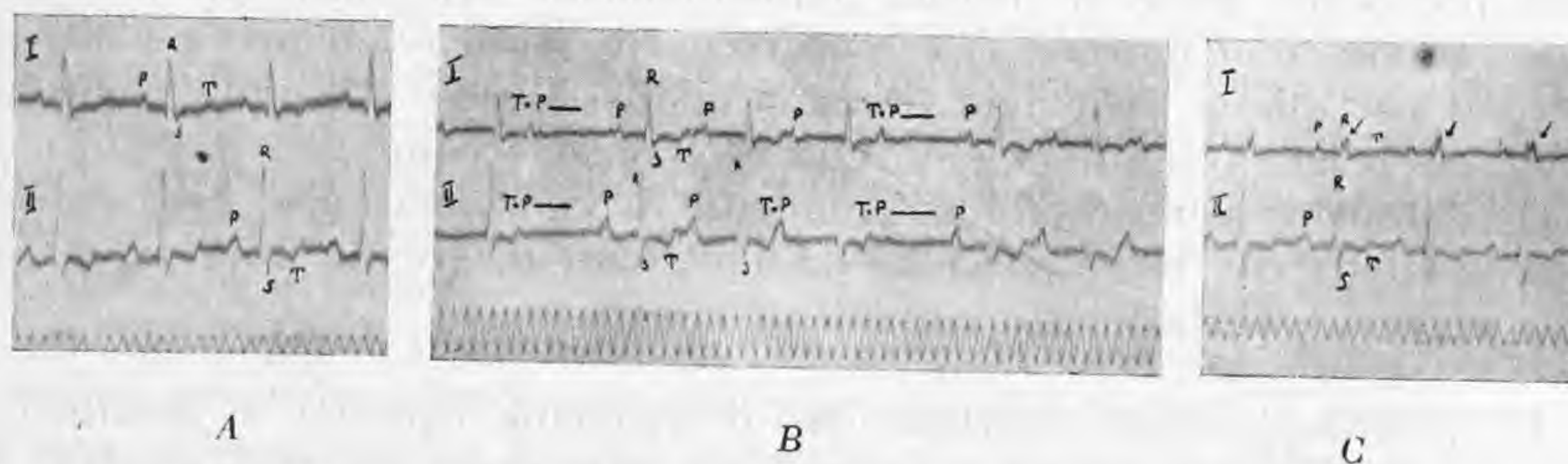



FIG. 7. — Reumatismo articolare acuto recidivante: doppio vizio mitralico e insuff. aortica; tonsilliti recidivanti con risentimento articolare e cardiaco immediato. — *A*) Ecgr. durante la fase di apiressia: allungamento del tratto P-R, onda T difasica; *B*) Ecgr. al termine di una tonsillite spontanea insorta durante la degenza: blocco atrio-ventricolare incompleto, accentuazione del difasismo dell'onda T (azotemia 1,40); *C*) Ecgr. dopo massaggio tonsillare eseguito in fase di apiressia: aumento lieve del tratto P-R, bifidità dell'onda R.

crisi emoclasica, possono avere un significato a sè. Io ricordo di aver osservato parecchi anni fa un singolare contegno elettrocardiografico in alcuni casi di asma bronchiale durante la provocazione di crisi emoclasica. Dico subito che si trattava di casi speciali di « asma da cuscini di penne », che ci sono risultati abbastanza frequenti nelle provincie venete, e che la crisi emoclasica veniva ricercata facendo respirare il malato sulle penne rimosse del proprio cuscino; con il che riuscii a dimostrare diversi fatti (dato il numero piuttosto limitato di casi non ne ho fatto oggetto di pubblicazione), e una crisi emoclasica al completo e anche alterazioni elettrocardiografiche consistenti prevalentemente in disturbi della conducibilità dello stimolo. Mi è sufficiente aver fatto questo semplice richiamo per dimostrare la cautela di cui ci dobbiamo circondare nella valutazione di fatti di questo genere che, tra l'altro, non mi consta siano stati finora da altri segnalati.

Anche se dalle ulteriori indagini risulterà che è possibile all'elettrocardiogramma documentare la comparsa di reazioni cardiache a focolaio da massaggio, è probabile che la loro interpretazione non sia diversa da quanto ho già detto per le altre reazioni a focolaio, e cioè prevalentemente aspecifica.

*
* *

Spogliate di questo significato per così dire eziologico specifico, queste reazioni a focolaio consecutive a massaggio non sono per questo solo fatto prive di importanza.

Anzi, io credo che ne abbiano una grandissima, specie dal punto di vista pratico. Se fino ad ora ho svolto opera prevalentemente e freddamente negativa, è però doveroso per me prospettare anche altri lati del problema, anche senza avere la pretesa di risolverli.

Le reazioni a focolaio di origine tonsillare nei loro rapporti con l'evoluzione dei processi morbosi a distanza.

Ammesso che i fatti morbosi che possono essere indicati come reazioni a focolaio e che sono consecutivi a flogosi tonsillari spontanee o artificialmente provocate, siano di natura eminentemente aspecifica, ne viene che queste reazioni non possono essere utilizzate in senso eziologico e patogenetico; non per questo dobbiamo fermarci a questa pura e semplice constatazione; esse reazioni si impongono alla osservazione come dati di fatto e sarebbe totalmente arbitrario non prenderle in considerazione. Esse possono aprire la strada alla interpretazione di molti fatti di grande importanza pratica e suggerire particolari orientamenti clinici.

Ho precedentemente ricordato che il frequente ripetersi di tonsilliti in soggetti nefropatici ha per conseguenza un accentuarsi dei fatti morbosi renali; che queste riesacerbazioni compaiono pressochè costantemente dopo ogni tonsillite; esse sono sempre più manifeste allorchè le tonsilliti si ripetono, impiegano sempre un tempo maggiore per dileguarsi. Analoghi fatti si constatano talvolta allorchè la flogosi tonsillare è artificialmente provocata

mediante massaggio. In maniera del tutto corrispondente si comportano i fatti articolari nei reumatici, i fatti cardiaci nei miocarditici; i fatti renali sono tuttavia i più facilmente obbiettivabili. Tutto ciò trova logica spiegazione nell'ammissione che su tessuti in istato di flogosi le riaccensioni flogistiche provocate da sostanze tossiche siano tanto più notevoli quanto maggiore e più frequente è l'apporto a detti tessuti di queste sostanze; nel caso concreto: reni lesi — sostanze originatesi da stati di flogosi tonsillare. E poichè nei soggetti che presentano facilmente recidive tonsillari anche si va incontro col tempo ad una condizione di persistente flogosi cronica tonsillare, e poichè in questi soggetti tonsillitici cronici sono sufficienti modeste modificazioni dello stato di flogosi (quali quelle determinate da massaggio o da aspirazione tonsillare), che possono anche passare del tutto inosservate per il malato, per produrre effetti morbosi a distanza, è logico ritenere che *con grande facilità e frequenza si svolgano spontaneamente nell'organismo secondarie e successive reazioni morbose a focolaio che vanno valutate nel loro significato evolutivo.*

Questo problema non mi sembra sia stato finora posto in termini così semplici

Volendo seguire un criterio di analogia, va detto che allorchè intervengono reazioni a focolaio a carico di un processo localizzato tubercolare, per introduzione parenterale sia di tubercolina sia di altre sostanze (latte, ecc.), queste reazioni non sono affatto indifferenti; dal punto di vista anatomico si esplicano con una accentuazione anche notevole dello stato di flogosi di tutto il focolaio tubercolare e particolarmente quali reazioni perifocali, con aumento dell'essudazione, ecc.; dal punto di vista clinico si estrinsecano attraverso la comparsa, o la accentuazione dello stato febbrile, e con segni clinici di attività di lesione; talvolta queste reazioni si protraggono a lungo e possono anche costituire il punto di partenza, se sono particolarmente vivaci, di una netta ripresa evolutiva della forma con conseguenze anche gravi; ne consegue la norma di andare cauti nella provocazione artificiale di queste reazioni; nella nostra clinica le iniezioni sottocutanee di tubercolina vengono praticate in numero minimo di casi e sempre con estrema prudenza. In realtà i focolai tubercolari sembrano essere particolarmente sensibili a queste reazioni, più di quanto non figuri per altri processi flogistici banali; in ciò si può forse riconoscere una peculiare attitudine biologica dei focolai di flogosi tubercolare, il che anche sembrerebbe risultare dall'andamento di altri fenomeni biologici sui quali non è qui il caso di insistere (fenomeno dell'anacoresi inteso secondo A. Ascoli, ecc.). Però, anche tenendo conto di queste doverose limitazioni, in linea di massima un focolaio tubercolare si comporta nell'organismo di fronte a reazioni aspecifiche come un qualsiasi altro focolaio di flogosi.

È logico quindi pensare che quanto si osserva nel caso dell'infezione tubercolare sia anche valevole per altri processi infiammatori di diversa natura. Nel caso delle reazioni a focolaio consecutive a flogosi tonsillari, si può logicamente ammettere che, analogamente a quelle tubercolari, esse possano imprimere al processo una particolare spinta evolutiva. Se le cose stanno realmente così, si deve concludere che ripetute reazioni a focolaio da flogosi tonsillari non sono affatto senza conseguenze per i tessuti che le subiscono; cioè i tessuti, già in qualche maniera compromessi, in una parola *gli organi*

malati, non rimangono affatto indifferenti alle reazioni a focolaio specie quando queste si ripetono con una particolare frequenza o intensità.

Quando ci troviamo di fronte, come spesso accade, a soggetti che hanno sofferto per il passato di una glomerulonefrite anche modesta e successivamente passata ad uno stato di guarigione clinica; che hanno poi in seguito sofferto di ripetute tonsilliti ognuna delle quali si è accompagnata ad una ripresa di più o meno lunga durata dei segni di sofferenza renale, il che si può facilmente osservare in clinica; e che infine presentano i segni di una nefrite cronica secondaria anch'essa sempre sensibile a recidive tonsillari, non è fuori di posto domandarci se tutto quanto osserviamo è semplice conseguenza in sè e per sè della vecchia glomerulo-nefrite acuta, o se anche per caso la nefrite cronica cui noi presenziamo sia stata in qualche modo se non provocata almeno favorita, specie nella sua precocità di comparsa, da questi ripetuti e sovrapposti patimenti renali. Questo sospetto assume tanto maggior significato in quanto è noto che non raramente troviamo i segni di una nefrite cronica in individui che non hanno nozione di pregressa glomerulo-nefrite acuta (si ammette che talvolta la forma acuta può anche passare del tutto inosservata), e nei cui precedenti invece figurano ripetute tonsilliti acute, e in cui si trovano i segni di una tonsillite cronica in atto; anche in questi casi, analogamente ad altri, potendosi documentare che le flogosi tonsillari sono seguite da un'accentuazione del patimento renale.

E analoghi fatti si possono osservare nel campo delle affezioni reumatiche: si hanno cioè casi in cui vi è stata precedentemente un'infezione reumatica acuta, decorsa anche talvolta con assai modesti fatti articolari, e che trova una documentazione nella constatazione di un vizio valvolare da pregressa endocardite, e in cui ogni successiva ripresa dei fatti articolari è accompagnata o immediatamente preceduta quasi costantemente da evidenti fatti flogistici tonsillari; e anche in tali casi è spesso, non sempre, documentabile, per esempio mediante il massaggio, il risentimento diretto articolare conseguente alla provocata flogosi tonsillare; e spesse volte si vede che su queste riprese articolari secondarie ha assai poca influenza un trattamento salicilico; e ancora casi di questo genere si hanno, in cui sopra un pregresso reumatismo articolare acuto si va instaurando un processo lento e progressivo di reumatismo articolare cronico secondario, che viene giudicato in diretta dipendenza dell'infezione reumatica pregressa, sì che si parla di reumatismo secondario a reumatismo acuto; e questo reumatismo cronico secondario non è più, spesso, distinguibile da altre forme di reumatismo cronico se non attraverso la stigmata endocarditica, la quale talvolta, anche se vi è stata in precedenza un'infezione reumatica acuta, può anche venire a mancare o per lo meno non essere chiaramente documentabile. È precisamente di fronte a casi di questo genere che è sorta logica la questione se essi non siano per caso esclusivamente legati alle condizioni tonsillari, venendo a riconoscere e ad isolare con ciò l'esistenza di reumatismi di natura focale e a eziologia presumibilmente streptococcica.

Si innesta qui il grande *problema dell'intervento di fattori di allergia tissulare nella patogenesi di forme di questo genere.*

Ricerche sperimentali documentano che la provocazione di limitate infezioni streptococciche, istituite ad esempio nel sottocutaneo di conigli, e che

possono sino ad un certo punto essere paragonate a delle specie di infezioni streptococciche focali, induce nei tessuti dell'animale uno stato di ipersensibilità a derivati streptococcici (Swift, Chini, Magrassi, Böhmig, ecc.), e anche nell'uomo è documentabile attraverso cutireazioni uno stato di ipersensibilità tissulare allo streptococco in soggetti portatori di tonsillite cronica e che hanno presentato recidive di tonsillite acuta (Chini e Magrassi, ecc.). Dunque, l'immissione in circolo di sostanze di provenienza tonsillare, sostanze presumibilmente di natura streptococcica, può essere responsabile di stati di iperreattività dei tessuti cutanei; ed è probabile che tale iperreattività si estenda anche ad altri tessuti e così ai tessuti articolari, che da altre ricerche (Chini, ecc.) risultano particolarmente atti a presentare fenomeni di allergia. Ne viene logica la deduzione che *anche nell'uomo fattori di allergia possano intervenire a modificare e a completare la risposta dei tessuti articolari a materiali tossici di svariata natura.* Osservazioni sperimentali portano ad ammettere che un qualsiasi stato di flogosi indotto nei tessuti articolari anche in via del tutto aspecifica e abatterica è elemento sufficiente per localizzare entro i tessuti articolari stessi un materiale antigene circolante, sì che successivi apporti di tale antigene sono atti a provocare ripetute accentuazioni delle conseguenti flogosi articolari e che alla fine possono mettere capo a veri e propri stati di infiammazione cronica delle articolazioni ad evoluzione progressiva: queste ricerche di Chini sono state poi ampiamente confermate tra noi e all'Estero anche ricorrendo a dispositivi sperimentali un po' diversi, ma sempre analoghi nel loro procedimento e significato (Klinge e Vaubel, Arrigoni, Vannotti, Fischer, Gudzent, Weil, ecc.). Non abbiamo elementi per escludere che anche nell'uomo fatti di questo genere possano intervenire, il che è anzi probabile o per lo meno possibile. L'aver voluto vedere addirittura in ogni forma di reumatismo il quasi esclusivo intervento di fattori di allergia tissulare (Klinge, e in parte anche Swift, ecc.), ha portato ad una pericolosa sopravalutazione dell'importanza dei fatti sperimentali con conseguenti reazioni che tendono a portare ad una svalutazione forse eccessiva dei fatti stessi; ma, per essere equilibrati, non possiamo negare che interventi di questo genere possano sovrapporsi a svariati processi morbosi e darci anche la spiegazione di particolari reazioni e di particolari modalità evolutive, alla base delle quali potranno anche riconoscersi singolari e personali attitudini di carattere individuale e costituzionale. Ad ogni modo, siano esse reazioni di natura allergica o no, è da ritenersi come cosa probabile l'intervento di reazioni articolari legate alla flogosi tonsillare non fosse altro come sovrapposizioni morbose, il cui valore e la cui entità sono difficilmente definibili.

Indipendentemente da tentativi interpretativi e da inerenti costruzioni teoriche, il concetto di sovrapposizione di flogosi mi sembra sufficientemente fondato di fronte a quanto possiamo osservare e frequentemente si osserva in molti casi in seguito a riacutizzazioni tonsillari spontanee o provocate. E se così è, ne emerge tutta l'importanza d'una tonsillopatia quale momento attivo di svariati processi morbosi.

Sono quindi due i *possibili meccanismi patogenetici dei patimenti di organi e tessuti già compromessi consecutivi alle flogosi tonsillari*: 1) si possono avere semplici e ripetute riacutizzazioni del processo morboso fondamentale per ripetuto apporto ai tessuti lesi di sostanze ad azione tossica, so-

stanze che trovano substrato e modo di agire precisamente in quanto arrivano su tessuti in condizioni anatomiche e funzionali non normali (fenomeno cosidetto di localizzazione e di fissazione); 2) queste successive riesacerbazioni morbose possono riconoscere alla loro base patogenetica anche l'intervento di fattori allergici legati ad una primitiva sensibilizzazione dei tessuti flogosati a materiali antigeni batterici (fenomeno dell'ipersensibilità tissulare). Nell'un caso e nell'altro, e ambedue le cose sono teoricamente perfettamente sostenibili, ne consegue in via del tutto aspecifica (aspecifica rispetto alla natura del primitivo processo morboso) un aggravamento dello stato anatomico e funzionale dell'organo e dei tessuti che sono sede in questi fatti. I quali organi e i quali tessuti non avranno alla fine gran che da perdere o da guadagnare se questo aggravamento è stato indotto in un modo o nell'altro e se invece di « recidive » vere e proprie della malattia primitiva, si tratta di processi di altra natura, intervenuti indipendentemente dal ripetersi della causa prima di malattia, e solo secondari al sovrapporsi di altri fattori patogenetici. Il risultato sarà fondamentalmente il medesimo, cioè un aggravamento ed un prolungamento dello stato di malattia.

Questa costruzione teorica, che io mi sono creduto autorizzato di fare, trova in quanto è stato sin qui esposto il suo possibile fondamento dottrinale e clinico; è cioè possibile che in molti casi le cose si svolgano precisamente secondo direttive di questo genere. Ma quando scendiamo a tentativi di precisazione in ogni singolo caso, si urta contro difficoltà grandi che sono inerenti alla complessità dei fenomeni che abbiamo preso in considerazione.

Alla luce di questi orientamenti (più che di fatti credo si possa per ora parlare soltanto di logiche ipotesi che sembrano avere a loro fondamento concrete osservazioni cliniche), ci appare con nuovi aspetti il problema tanto controverso della utilità di una tonsillectomia quale intervento terapeutico diretto in molte affezioni morbose.

Anche questo problema è tutt'altro che semplice.

(Continua)

II.

ISTITUTO DI PATOLOGIA SPECIALE MEDICA DELLA R. UNIVERSITÀ DI ROMA
diretto dal Prof. AGENORE ZERI

Resistenza globulare osmotica, salasso e fleboclisi.

Dott. FRANCESCO RECCHIA.

La complessità sotto la quale si presenta all'esame del fisiologo ed ancor più del patologo la R.G.O., ha dato luogo in questi ultimi anni a ricerche molteplici di continua precisazione che hanno messo sempre più in luce il numero di fattori che concorrono o eventualmente possono concorrere, isolatamente o sinergicamente a indurre delle modificazioni dei valori osmotici di una resistenza globulare. Per modo che alla complessità fisiologica del fenomeno è ovvio pensare che possano aggiungersi le soprastrutture patologiche dell'emolisi che volta a volta vengono ad esercitare su di esso attività inibente o catalizzatrice. La traduzione sperimentale di tali possibilità è stata fino ad un certo punto prospettata da Gosio nel nostro Istituto, il quale ha realizzato condizioni sinergiche d'ordine tossi-emolitico più o meno complesse che interferiscono su base osmotica negli spostamenti della prova comunemente allestita in clinica. I risultati ottenuti per via di queste complesse interazioni di agenti svariati dell'emolisi ci hanno indotti a riprendere le anziane ricerche di Viola e di Jona, nell'intento di analizzare, di fronte a queste nuove vedute, quelle modificazioni più semplici che si possono ottenere nell'ambiente umorale circolatorio col salasso e con la fleboclisi. In altri termini, esaminata la prova osmotica nel suo più semplice ed anziano significato, abbiamo inteso di svelare eventuali modificazioni in relazione alla più semplice, direi più pura delle modificazioni umorali e citogenetiche, al di fuori, cioè, per quanto possibile delle interazioni che sospettiamo interferire nel campo patologico con sinergia osmo-tossi-emolitica.

Tanto più abbiamo sentito la necessità di indagare sulla semplice rigenerazione ematica come fattore di osmolabilità stromatica globulare in quanto è d'occasione corrente, e la letteratura ce ne informa passo a passo, la constatazione di variazioni di R. G. O. che pur non raggiungendo gradi così elevati da meritare una speciale considerazione fisiopatologica, pure richiamano l'attenzione sull'essenza di tali valori modificati. Ed il campo anemico fornisce appunto il maggior contingente di mutazioni contenute entro limiti di subnormalità.

Orbene se consideriamo che alla luce delle moderne ricerche la osmolabilità dell'emazia può essere appunto la risultante di più attività globulolitiche ed emolitiche in senso lato (fattori chimico-tossici, fisici, emolitici, biologici di natura più o meno complessa e di origine varia) tanto più sembra notevole poter assegnare un valore più definito alla componente basale

rigenerativa come substrato favorente, catalizzatore di attività emolitiche complesse nel singolo caso sviluppate.

Animale preferito è stato il cane, il quale si presta al prelevamento di molti campioni di sangue e presenta una notevole resistenza al salasso ed all'intossicazione. Di più i limiti normali della R. G. O. del cane oscillano intorno a cifre che si possono riportare a quelle umane.

Scopo iniziale del lavoro è dunque quello di stabilire se un tessuto emopoietico abbia possibilità di liberare globuli rossi poco resistenti per semplice, magari affettato stimolo di compenso, indipendentemente da cause particolari, più precisamente tossiche od emolitiche. Cioè se ogni qualvolta si richieda una maggiore funzione midollare, come può accadere nel campo patologico in malattie secondarie anemizzanti — ritrovandosi però in questi casi il midollo osseo più o meno sufficiente a riparare l'entità dell'anemia — esso risponda allo stimolo anemico con produzione di emazie osmovariabili. E specificamente se debba considerarsi sufficiente una affrettata moltiplicazione globulare a spiegare la notevole percentuale di variazioni osmotiche che si possono verificare con la pratica sistematica della ricerca nel campo patologico o in quale misura essa sia valutabile e conglobabile ad altre eventuali cause nei singoli casi.

Vero è che l'esperimento non può volgere che sul rinnovamento cellulare semplice, senza tener conto dei fattori costituzionali invocati per alcuni tipi di anemie e dei rapporti oggi lumeggiati tra emopoiesi e ghiandole a secrezione interna, tiroide in primo luogo. Ad esempio s'è potuto dimostrare sperimentalmente negli animali (Gargiulo) che la resistenza dei globuli rossi si modifica per l'azione di un trattamento con estratti endocrini: essa aumenta con l'uso dell'epatina e della tiroidina (di 1/12 rispetto ai controlli) mentre diminuisce sotto l'influenza dell'adrenalina (di 1/13); fenomeno quest'ultimo indispensabile sotto un punto di vista meno specifico e indiretto, specie dopo le recenti ricerche (Gruppo Villa Peserico). E non v'è dubbio che col salasso anche questi quozienti vengano certamente a modificarsi. Questi dati vengono a prospettare la possibilità che abitualmente si verifichi un controbilancio di azione tra secrezioni interne ed influenze osmotiche dei globuli rossi e che, nelle disendocrinie essenziali e secondarie, si verifichino degli squilibri fisico-chimici dell'osmosi globulare come avviene per la osmosi tissulare.

Resta quindi presente che in casi particolari e di significato diverso, possano contribuire ad alterare i rapporti osmotici tra plasma e gl. rossi, degli elementi endocrino-costituzionali sommati o meno a fattori specifici d'indole patologica che sfuggono alla nostra indagine e sui quali va tuttavia richiamata l'attenzione nello studio delle modificazioni di R. G. O. nel campo patologico.

Queste anemie a tipo costituzionale che hanno come substrato l'ipofunzione midollare, differiscono nettamente da quelle a tipo essenzialmente rigenerativo semplice (anemie secondarie semplici) ed è appunto a queste ultime che ho potuto volgere l'attenzione nel campo sperimentale.

Sono note le iniziali ricerche di Viola e di Jona sulle variazioni di R. G. O. dopo salasso: esse forniscono argomento in favore dell'influenza che esercita la costituzione del plasma sulla fragilità delle emazie. Infatti finchè il

plasma non ha nuovamente raggiunto la sua normale composizione, cioè durante le prime 3-4 ore dal salasso, si verifica una diminuzione di R. G. O. Mn ed Md. Tale modificazione pur senza voler invocare rapporti decisivi di cause ed effetti, corrisponde ad una permeazione di compenso nel sangue da parte della linfa dei tessuti, con espressione fondamentale nella diminuzione dell'alcalinità del plasma dovuta a prodotti acidi di disassimilazione cellulare. Dopo 4-5 ore al massimo la R. G. O. è nuovamente normale e col passare dei giorni anzi la R. Md può risultare aumentata rimanendo la Mn invariata o di poco modificata.

D'altro canto, con sufficienti fleboclisi di acqua distillata o di soluzioni ipotoniche, riusciamo a modificare temporaneamente le condizioni plasmatiche e possiamo osservare l'influenza del mezzo così diluito sulle emazie meno resistenti valutando la durata e l'intensità dei fenomeni. Il meccanismo emolitico da acqua distillata è stato studiato a più riprese in vivo; quando la dose raggiunge un alto grado si traduce nel carattere emoglobinurico ed il contenuto albuminoide delle urine; si produce la morte con una quantità di acqua distillata calcolata in media da Bosc e Vedel di 1/10 del peso corporeo del coniglio e di 1/5 nel cane.

A parte queste variazioni che si possono etichettare come d'ordine sopratutto umorale, col mezzo dei salassi sufficienti e ripetuti fino a rinnovamento della massa sanguigna a traverso stati anemici transitori e poi più stabili per esaurimento delle riserve globulo-genetiche, ci mettiamo nelle condizioni più semplici per lo studio del fattore citologico rigenerativo in rapporto alla R. G. O. pur tenendo presenti tutti quei fenomeni di correlazione consentiti all'anemia che possono a loro volta agire sulla osmosi globulare.

Ho così trattato con salasso e con fleboclisi, secondo le regole esposte nei protocolli, un gruppo di cani procedendo come segue. Scelti animali di peso paragonabile, venne determinato il numero dei gl. rossi e bianchi, l'Hb. e la R. G. O. col metodo Hamburger-Viola. Stabiliti dopo qualche giorno dei termini medi in base a questi dati, si iniziarono le esperienze: le medie fissate dalle ricerche preliminari costituiscono i termini di confronto dell'ulteriore comportamento ematologico.

CANE I. — Kgr. 4,300.

18-5-33. Gl. rossi 4.000.000; Gl. bianchi 5200; Hb. 84.
Ore 10. R. G. O. Mx. 0,38; Md. 0,42; Mn. 0,46; salasso cc. 50.
18-5-33. Gl. rossi 2.900.000; Gl. bianchi 6000; Hb. 52
Ore 12. R. G. O. Mx. 0,38; Md. 0,46; Mn. 0,50.
20-5-33. Gl. rossi 3.200.000; Gl. bianchi 7500; Hb. 60.
R. G. O. Mx 0,38; Md. 0,42; Mn. 0,46; salasso cc. 25.
22-5-33. Gl. rossi 2.400.000; Gl. bianchi 10.000; Hb. 48.
Ore 10. R. G. O. Mx 0.36; Mn. 0,46; salasso cc. 15.
22-5-33. Gl. rossi 2.000.000; Gl. bianchi 8000; Hb. 36.
Ore 17. R. G. O. Mx. 0,36; Mn. 0,48.
24-5-33. Gl. rossi 2.800.000; Gl. bianchi 12.000; Hb. 40.
R. G. O. Mx. 0,38; Md. 0,42; Mn. 0,46; salasso cc. 15.
26-5-33. Gl. rossi 2.150.000; Gl. bianchi 12.000; Hb. 38.
R. G. O. Mx. 0,38; Mn. 0,46.
3-6-33. Gl. rossi 3.300.000; Gl. bianchi 10.400; Hb. 50
R. G. O. Mx. 0.36; Md. 0,42; Mn. 0,46.

CANE II. — Kgr. 6,800.
18-5-33. Gl. rossi 4.800.000; Gl. bianchi 6400; Hb. 90.
Ore 9. R. G. O. Mx. 0,38; Md. 0,44; Mn. 0,48; salasso cc. 60.
18-5-33. Gl. rossi 2.800.000; Gl. bianchi 7000; Hb. 52.
Ore 12. R. G. O. Mx. 0,40; Md. 0,48; Mn. 0,52.
22-5-33. Gl. rossi 3.500.000; Gl. bianchi 14.000; Hb. 65.
R. G. O. Mx. 0,34; Mn. 0,48; salasso cc. 30.
26-5-33. Gl. rossi 3.200.000; Gl. bianchi 12.600; Hb. 54.
R. G. O. Mx. 0,38; Mn. 0,46; salasso cc. 25.
30-5-33. Gl. rossi 3.000.000; Gl. bianchi 10.000; Hb. 60.
R. G. O. Mx. 0,38; Md. 0,44; Mn. 0.46; salasso cc. 20.
6-6-33. Gl. rossi 3.000.000; Gl. bianchi 12.000; Hb. 56.
R. G. O. Mx. 0,36; Mn. 0,44.
16-6-33. Gl. rossi 3.900.000; Gl. bianchi 8000; Hb. 65.
R. G. O. Mx. 0,36; Mn. 0,46.
28-6-33. Gl. rossi 4.400.000; Gl. bianchi 8000; Hb. 78.
R. G. O. Mx. 0,38; Mn. 0,48.

CANE III. — Kgr. 11.
22-6-33. Gl. rossi 4.900.000; Gl. bianchi 6800; Hb 100.
Ore 8. Res. glob. Mx. 0,40; Md. 0,44; Mn. 0,48.
Ore 10. Fleboclisi: 150 cc. di acqua distillata.
Res. glob. Mx. 0,40; Md. 0,44; Mn. 0,48.
24-6-33. Gl. rossi 4.800.000; Gl. bianchi 9000; Hb. 86.
Res. glob. Mx. 0,40; Md. 0,44; Mn. 0,48.
25-6-33. Fleboclisi 250 cc. acqua distillata.
Gl. rossi 3.400.000; Gl. bianchi 900; Hb. 60.
Ore 10. R. G. O. Mx. 0,42; Mn. 0,46.

CANE IV. — Kgr. 8,400.
10-6-33. Gl. rossi 5.600.000; Gl. bianchi 6000; Hb. 102.
R. G. O. Mx. 0,36; Md. 0,40; Mn. 0,46.
Salasso 30 cc.
12-6-33. Salasso 30 cc.
14-6-33. salasso 30 cc.
20-6-33. Salasso 15 cc.
24-6-33. Salasso 25 cc.
26-6-33. Gl. rossi 1.600.000; Hb. 20.
R. G. O. Mx. 0,36; Md. 0,44; Mn. 0,50.
Toluilendiammina cc. uno sottcute all'1 %.
27-6-33. Toluilendiammina cc. due sottocute all'1 %.
28-6-33. Gl. rossi 1.200.000; Gl. bianchi 12.000; Hb. 22.
R. G. O. Mx. 0,40; Md. 0,46; Mn. 0,52.
10-7-33. Gl. rossi 2.800.000; Gl. bianchi 15.000; Hb. 40.
R. G. O. Mx. 0,36; Md. 0,42; Mn. 0,46.

CANE V. — Kgr. 7.
10-6-33. Gl. rossi 5.000.000; Gl. bianchi 8200; Hb. 95.
R. G. O. Mx 0,36; Mn. 0,46.
12-6-33. Salasso cc. 60.
14-6-33. Salasso cc. 40.
20-6-33. Salasso cc. 20.
24-6-33. Salasso cc. 30.
26-6-33. Gl. rossi 2.000.000; Gl. bianchi 8000; Hb. 36.
R. G. O. Mx. 0,34; Mn. 0,46.
Tellurito di Potassio (1 %) cc. 2 endovena.
28-6-33. Tellurito di Potassio (1 %) cc. 2 endovena.
30-6-33. Gl. rossi 2.000.000; Gl. bianchi 10.800; Hb. 28.
R. G. O. Mx. 0.38; Mn. 0.50.

CANE VI. — Kgr. 10,500.

25-6-33. Gl. rossi 5.400.000; Gl. bianchi 7000; Hb. 102.
R. G. O. Mx. 0,35; Md. 0,42; Mn. 0,45.
25-6-33. Salasso cc. 80.
28-6-33. Salasso cc. 60.
30-6-33. Salasso cc. 60.
2-7-33. Salasso cc. 40.
4-7-33. Salasso cc. 40.
Gl. rossi 2.000.000; Hb. 34; Gl. bianchi 16.000.
R. G. O. Mx. 0,34; Md. 0,46; Mn. 0,50.
5-7-33. Tellurito di potassio 1 % cc. 2 endovena.
6-7-33. Tellurito di potassio 1 % cc. 2 endovena.
7-7-33. Tellurito di potassio 1 % cc. 2 endovena.
8-7-33. Gl. rossi 1.800.000; Hb. 29; Gl. bianchi 15.000
R. G. O. Mx. 0,36; Md. 0,45; Mn. 0,54.

CANE VII. — Kgr. 8.

25-6-33. Gl. rossi 5.100.000; Hb. 100; Gl. bianchi 8200.
R. G. O. Mx. 0,34; Md. 0,40; Mn. 0,45.
25-6-33. Fleboclisi 200 cc. (acqua distillata).
Dopo 1/2 h. R. G. O. Mx. 0,32; Md 0,44; Mn. 0,48.
26-6-33. Fleboclisi 200 cc. (acqua distillata).
Dopo 1/2 h. R. G. O. Mx. 0,34; Md. 0,44, Mn. 0,48.
27-6-33. Gl. rossi 4.800.000; Hb. 88; Gl. bianchi 10.000.
R. G. O. Mx. 0,34; Md. 0,42; Mn. 0,46.
28-6-33. Salasso cc. 80.
R. G. O. Mx. 0,34; Md. 0,42; Mn. 0,48.
29-6-33. Salasso cc. 100.
R. G. O. Mx. 0,34; Md. 0,44; Mn. 0,50.

CANE VIII. — Kgr. 9,500.

1-7-33. Gl. rossi 5.000.000; Hb. 96; Gl. bianchi 8800.
Salasso cc. 100.
R. G. O. Mx. 0,32; Md. 0,40; Mn. 0,44.
2-7-33. Salasso cc. 80.
3-7-33. Salasso cc. 80.
4-7-33. Salasso cc. 60.
8-7-33. Salasso cc. 80.
9-7-33. Salasso cc. 80.
10-7-33. Salasso cc. 50.
11-7-33. Salasso cc. 50.
15-7-33. Gl. rossi 1.600.000; Hb. 27; Gl. bianchi 18.000.
R. G. O. Mx. 0,74; Md. 0,46; Mn. 0,52.

Questi risultati permettono di concludere che variazioni di R. G. O. dopo salasso o fleboclisi con soluzioni ipotoniche possono verificarsi, specie nel senso di una diminuzione di resistenza media e minima, variazioni che per il loro carattere transitorio, sembrano legate in massima parte al fattore plasmatico. L'ipotonia e l'anemizzazione possono importare momentaneamente, e di conseguenza, da un lato un aumento dell'attività fisiologica degli organi emocateretici, dall'altro una reazione riparatrice colla quale si cancellano gli squilibri responsabili delle variazioni osmotiche; anzi, probabilmente, a rinnovamento avanzato totale della massa globulare si possono verificare dei leggeri aumenti di R. G. O. Mn-Md. Le modificazioni di R. G. O. Mn di 0,02 a 0,06-0,08 di concentrazione di cloruro di sodio, costituiscono i limiti di variazione; si verificano con varia intensità sia ai primi salassi che a quelli ulteriori.

Però quando lo stato anemico è più avanzato, divenuto lentamente persistente a traverso un numero sufficiente di salassi, le modificazioni osmotiche risulterebbero essere più persistenti. In tali eventualità sorge appunto *il concetto che la produzione globulare forzata possa accompagnarsi a deficienze strutturali espresse fra l'altro in una più sensibile osmolabilità.*

Potremmo dunque riassumere le variazioni osmotiche globulari sperimentali in due tipi genetici, cioè dedurre che la liberazione globulare, forzata fino a indurre uno stato anemico più persistente, consti di due momenti corrispondenti a modificata osmolabilità globulare: un primo momento, che possiamo chiamare immediato postemorragico, corrisponde chiaramente alle variazioni umorali consecutive al salasso, le quali ben presto però si riequilibrano con ritorno di pari passo ai valori osmotici di partenza: un secondo momento che verterebbe in massima parte su d'un fattore intrinseco globulare inerente alla genesi forzata, precoce, per esaurimento della gittata circolatoria e corrispondente a quel contingente globulare che potrebbe chiamarsi gittata circolatoria residua in periodo anemico, nel caso concreto dovuto a emorragie seriate. Questo fatto lo possiamo certamente incontrare oltre che in condizioni anemiche sperimentali anche nella patologia, ma non può però essere generalizzato a tutti gli stati anemici; a volte le evenienze dimostrerebbero proprio il contrario.

Una osservazione caratteristica si potè fare in un soggetto di 54 anni affetto da perdite emorroidarie ripetute. Soffriva da circa due mesi di notevoli emorragie quasi giornaliere ed una se ne presentò pochi giorni prima dell'ingresso in Clinica, molto imponente che lo aveva ridotto ad un grado estremo di anemia (gl. rossi 1.200.000, gl. bianchi 8.000, Hb. 24). Si ebbe occasione di misurare la massa del sangue con metodo del rosso Congo (colorimetro Lampe-Gosio). La determinazione eseguita a 24 ore di distanza dalla perdita del sangue dimostrò un'idremia di compenso che riportava la massa totale pressochè a valori normali, mentre la R. G. O. si mostrava diminuita (0,60 Mn, 0,52 Md, 0,44 Mx). Adunque comportamento non differente da quanto si verificava nei cani dopo salasso.

A 5 giorni di distanza nonostante che persistesse una notevole anemia a valori di R. G. O. erano modificati (0,50 Mn, 0,46 Md, 0,40 Mx); a 20 giorni dopo quando l'esame completo del sangue dimostrava globuli rossi 3.000.000, gl. bianchi 12.000, Hb. 40, la R. G. O. Mn scese a 0,46, la Mx a 0,34 mantenendosi tale con poche oscillazioni per circa un mese di osservazione. Ma probabilmente in questo caso fattori estrinseci non potevano escludersi e in primo luogo una discreta ipercolesterinemia la quale notoriamente inibisce l'osmosi globulare.

Di più nell'animale salassato, durante il rinnovamento cellulare, le dosi tossiche minime di t. di p. rispetto a quelle che agiscono su animale integro sono tali da esplicarsi con subitaneo e più marcato squilibrio di R. G. O. come accade nelle esperenze V e VI.

È opportuno qui ricordare come secondo Viola la R. G. O. sia anche normalmente scalare in rapporto alla differente età dei gl. rossi per modo che più questi sono da tempo in circolo più sono inclini a dissolversi. Però il Viola ammise la possibilità che i gl. rossi giovanissimi offrano anche essi una maggiore fragilità osmotica. Il suo collaboratore Jona in successivi studi

sul comportamento delle emazie fetali ha trovato che le emazie nucleate resistono più delle altre alla ipotonia e si ritrovano spesso morfologicamente immodificate là dove i gl. rossi sono in gran parte già disfatti. Tale A. ammette quindi un rapporto piuttosto fra diminuzione di resistenza e tempo di permanenza delle emazie in circolo che con una precocità di immissione. Ma evidentemente la strutturga stromatica delle cellule nucleate deve considerarsi ben diversa da quella del gl. rosso con riverbero anche sugli effetti osmotici.

Concludendo, non si può escludere nella interpretazione delle periodiche variazioni di R. G. O. registrate nella letteratura, che l'organismo possa rispondere agli stimoli anemizzanti con l'immissione in circolo di emazie costituzionalmente meno protette da influenze endogene biologiche e patologiche legate, ad esempio, a particolari reazioni umorali o tissurali. Ciò accade spesso in anemie semplici secondarie dovute a stati emorragici e corrisponde ai risultati dell'esperimento.

Di modo che in pratica possono esistere rapporti tra osmosi globulare, variazioni umorali e rigenerazione globulare conseguenti ad anemizzazione, sulla quale base di impianto possono innestarsi i più disparati fattori tossici ed emolitici, risultandone una sinergia osmotropica con effetti agonisti dell'osmosi globulare sufficiente a variare apprezzabilmente il tasso dell'emolisi quando la loro attività si eserciti in determinate proporzioni che riescono attive ma non eccessive sconfinando in senso globulolitico.

Roma, settembre 1935.

RIASSUNTO.

Prospettata la complessità delle interferenze fisio-patologiche che possono influire sui valori di R. G. O., l'A. ha ripreso la questione controversa indagando se tali agenti molteplici potessero esplicare la loro attività su modificazioni basali più semplici della R. G. O. stessa, inerenti a modificazioni umorali da un lato e rigenerative dall'altro, ottenute nella loro più semplice espressione mediante fleboclisi e salasso. In tali condizioni sperimentali riesce a sorprendere variazioni di R. G. O. sopratutto Mn e Md decise ma comprese entro limiti ristretti, le quali sono riportabili in guisa sufficientemente elementare a tali quozienti umorali o rigenerativi a cui risulta altresì potersi sommare l'attività di altre eventuali componenti tossiemolitiche in senso agonista dell'osmosi globulare.

BIBLIOGRAFIA CONSULTATA.

Bottazzi. Soc. Editr. Libraria, Milano, 1906.
Chanel. *L'hémolise*. Thèse de Lyon, 1880.
Chiatellino. Arch. Scienze Biologiche, vol. XV, pag. 346. 1930.
De Blasi. Bull. Acc. Med., Roma, a. XXXVII, fasc. I-III.
Gosio. Policlinico, Sez. Med., 1928, a. XXXV.
Id. Bull. Acc. Med., Roma, 1934.
Hamburger. *Osmotischer Druckund*. Wiesbaden, 1902.
Jona. Riforma Medica, 1885, n. 51, pag. 603, n. 52, pag. 514.
Meldolesi e Borlone. Boll. e Atti R. Acc. Med., Roma, luglio-agosto 1931.

PARIS et SALOMON. Soc. de Biologie, 28 février 1903.
SCAFFIDI e CARBONE. Rivista di Patologia Sperimentale, vol. IV, 1930.
SCHWARTZ e TAUENHAUS. Klin. Woch., n. 25, 18 giugno 1932.
VEYROSSAT. Thèse de Lyon, 1902.
VICARELLI. Riv. di Ost. e Ginecol., 1891.
VIOLA. Il Morgagni, XLVI, p. 1, 1902, pag. 725.
ID Policlinico, Sez. Pratica, 1902.
ID. Gazz. degli Ospedali e delle Cliniche, 1894, pag. 115.
VIOLA e JONA. Arch. per le Scienze mediche, 1895, vol. XIX.
JOLLI. *Traité d'hématologie*. Paris.

III

L'emboloterapia nella tubercolosi polmonare.

Modificazione alla posologia dell'emboloterapia.

Dott. GASPARE TRIOLO (Tunisi).

Nel mio lavoro sull'*emboloterapia* della tubercolosi polmonare apparso in questo stesso giornale nel mese di gennaio, avevo consigliato d'iniettare 4 cc. della soluzione di gelatina al 3 % con l'intervallo di 15 giorni e da 6 a 12 volte per tutto il corso della cura.

Questa tecnica può rimanere quasi immutata solo per le forme di tubercolosi circoscritte e inattive; ma va modificata nei casi di lesioni più estese o moderatamente attive.

Qui bisogna ridurre la dose a 2 cc. e bisogna pure ridurre il numero delle iniezioni, limitandole ad *una, due, tre* al massimo.

È mai possibile, si obbietterà, che si possa curare la tubercolosi polmonare, malattia nota per la sua tenace resistenza a tutte le cure mediche, con una sola, con poche iniezioni di piccole dosi di gelatina?

È dopo matura riflessione che rispondo affermativamente e cercherò di dimostrarlo.

Avevo notato che, tra i miei malati, tolleravano ottimamente le iniezioni di gelatina, anche se ripetute, solo quelli che avevano lesioni minime; coloro invece, le cui lesioni erano un po' più estese, sopportavano bene la prima iniezione, ma si aggravavano alle successive.

La prima iniezione soleva portare un rapido miglioramento non solo con senso marcato di euforia, con maggiore appetito, e colla diminuzione della tosse e dell'espettorato, ciò che si sarebbe potuto anche attribuire ad un semplice fatto suggestivo, ma anche colla sparizione dei rumori avventizi.

Continuando però ad iniettare della gelatina, questi rumori ritornavano e qualche volta anche si allargavano; ritornava pure la tosse e lo stato generale declinava un'altra volta.

Si arrivava spesso ad un periodo che diventava di giorno in giorno più critico e che metteva in ansia il medico, l'ammalato ed i familiari.

Quasi sempre ho visto la burrasca dileguarsi e l'ammalato avviarsi verso la convalescenza; qualche volta però il decorso fatale del morbo veniva abbreviato. Questo comportamento clinico diverso della gelatina mi lasciava

perplesso; ma non poteva trattarsi che di fatti reattivi del polmone, tumultuosi, eccessivi, causati da una tecnica errata e precisamente dalle ripetute iniezioni.

Il meccanismo d'azione della gelatina veniva ad avvalorare questa interpretazione.

La gelatina iniettata nelle vene non attraversa, come fanno tante altre sostanze, il sistema circolatorio per andare infine a depositarsi nei tessuti; se così fosse le dosi potrebbero essere aumentate e ripetute senza alcun timore.

La gelatina iniettata nelle vene agisce invece sul sangue stesso; a mano a mano che viene a contatto coi globuli rossi li raggruppa e forma dei piccoli emboli, che si ripartiscono quasi uniformemente nei polmoni.

Gli emboli, che sono microscopici, vanno ad occludere i vasi minori ed i capillari; ma non tutti si fissano definitivamente, non tutti provocano la *embolia*.

Là dove i tessuti sono sani e l'endotelio vasale è normale, essi non hanno presa; scivolano o si disgregano e passano oltre.

La possibilità di scivolare o di sgretolarsi è facilitata dal fatto che i globuli rossi sono raggruppati per semplice fenomeno di adesione e non per la solita coagulazione con formazione di reticolo fibrinoso ed alterazione degli elementi sanguigni. Là invece dove i tessuti sono in preda al processo morboso e l'endotelio è alterato, gli emboli si fissano definitivamente e provocano le embolie.

All'embolia segue una fase di reazione del polmone, la quale quasi sempre passa inosservata; solo qualche volta si manifesta con accentuazione dei segni funzionali e fisici, che però non durano, e poi scompaiono completamente. La scomparsa di ogni segno della malattia coincide colla neoformazione del tessuto congiuntivo, che rappresenta l'ultima fase dell'evoluzione dell'embolia.

Questo è il meccanismo d'azione della gelatina. Se ne deduce che:

a) la gelatina agisce attraverso le embolie che provoca, apportando nei tessuti malati quelle modificazioni strutturali che finiscono quasi sempre colla fibrosi;

b) è alla luce delle embolie che provoca, che va regolata la posologia della gelatina, e perciò una sola iniezione dovrebbe bastare ai fini della cura, nei casi in cui le lesioni sono di una certa entità, perchè è in seguito alla prima iniezione che si formano le embolie.

Una seconda non gioverebbe al processo di riparazione già in atto; nuocerebbe invece perchè, provocando nuove embolie, aumenterebbe i disturbi circolatori e le reazioni del polmone, con grave rischio degli ammalati.

c) sarebbe autorizzata una seconda o anche una terza iniezione di gelatina solo nel caso che la prima fosse stata inoperante, che cioè gli emboli fossero stati insufficienti a circoscrivere le zone dove esistono le lesioni; gli intervalli in questo caso dovrebbero essere più lunghi (non meno di due mesi);

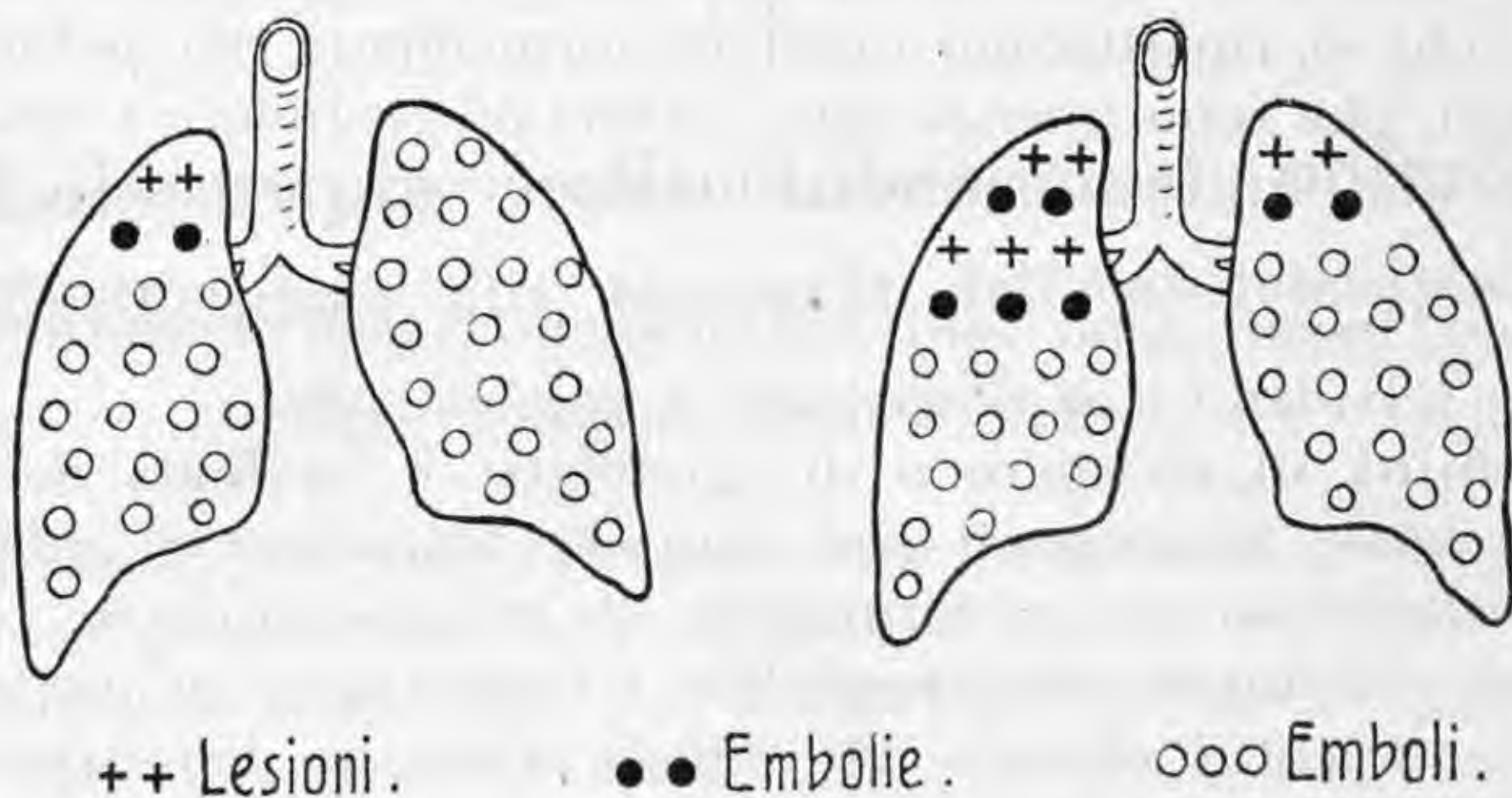
d) nel caso in cui le lesioni sono minime e circoscritte le iniezioni di gelatina possono essere ripetute impunemente perchè gli emboli circolano nella quasi totalità nei territori sani del polmone, e difficilmente raggiun-

gono i pochi vasi alterati: non si ha quindi formazione di embolie. Ripetendo le cariche si arriverà una volta o l'altra ad otturare qualche vaso;

e) infine, poichè gli emboli si fissano e provocano le embolie là solamente dove l'endotelio è alterato, allorquando le lesioni sono estese le dosi di gelatina saranno ridotte; si avranno così meno emboli e meno embolie.

In conclusione: le dosi di gelatina ed il numero delle iniezioni saranno in ragione inversa della estensione delle lesioni.

È quindi della più grande importanza, se si vogliono evitare forti reazioni, di valutare esattamente l'entità delle lesioni, sia dal punto di vista della estensione, sia dal punto di vista dell'attività.

++ Lesioni. ●● Embolie. ooo Emboli.

Per facilitare la comprensione del meccanismo d'azione della gelatina io ho tracciato lo schema qui annesso.

RIASSUNTO.

L'A. partendo dal fatto che la *gelatina* per via venosa agisce nella tubercolosi polmonare per mezzo delle *embolie* che provoca, e che queste embolie appaiono sin dalla prima iniezione, modifica la posologia dell'emboloterapia praticando pochissime iniezioni: *una, due, tre* al massimo e coll'intervento di non meno di due mesi. D'altra parte, poichè gli emboli formati dalla gelatina si fissano definitivamente là solo dove i vasi sono alterati, è prudente nei casi in cui le lesioni sono un po' più estese o moderatamente attive di ridurre la dose a 2 cc. di una soluzione al 2 %.

Roma, 1936 - Stab. Tip. Armani di M. Courrier C. Frugoni, dir. - A. Pozzi, resp.

Anno XLIII Roma, 1° Agosto 1936 - XIV Num. 8.

"IL POLICLINICO"

SEZIONE MEDICA

fondata da GUIDO BACCELLI

diretta dal prof. CESARE FRUGONI

Clinico Medico di Roma.

SOMMARIO

LAVORI ORIGINALI

I.

Istituto di Clinica Medica Generale della R. Università di Roma.
Direttore: prof. C. Frugoni.

Note cliniche di patologia tonsillare.

Dott. Virgilio Chini, aiuto e docente.

(Continuazione e fine; vedi num. precedente).

Cap. III. — Il problema terapeutico della tonsillectomia.

Si potrebbe pensare, ed è stato anche affermato, che la risoluzione del problema degli eventuali rapporti tra tonsillopatie e malattie a distanza, dovesse essere ricercata nei risultati di una tonsillectomia.

Se alcune malattie, nefriti, reumatismi, ecc., hanno a loro base eziologica e patogenetica un'infezione tonsillare streptococcica, « focale », l'asportazione del supposto focus infettivo dovrebbe avere per conseguenza: 1) un *effetto profilattico*, nel senso che in soggetti già tonsillectomizzati non dovrebbero comparire quelle malattie che sono giudicate eminentemente focali, reumatismo, nefrite, ecc.; 2) un *effetto terapeutico*, in quanto l'asportazione della causa prima dovrebbe influire sul decorso della malattia, e ad ogni modo eliminare la possibilità di recidive. Tali criteri sembrano a prima vista tanto semplici, quanto logici. Ma tali essi non sono.

Anche se fosse dimostrata, il che non è, la natura focale di malattie quali il reumatismo, nessuno dei due criteri suddetti avrebbe valore assoluto.

La tonsilla può rappresentare, e rappresenta, la porta di ingresso di infezioni le più diverse; ma non l'unica.

Tutto l'anello faringeo linfatico può fungere da porta di ingresso e rappresentare sede di processi infiammatori batterici cronici analogamente al tessuto tonsillare; senza dire di molteplici altri possibili focolai infettivi cronici che possono essere sparsi un po' ovunque nell'organismo e che possono, in via teorica, comportarsi in maniera del tutto simile alle tonsille (granulomi dentari, processi sinusitici, appendice, coleciste, prostata, cervice uterina, ecc. (*). Anche eseguendo come intervento di elezione la tonsillectomia e non la tonsillotomia che oramai non si usa più, l'ablazione completa di tutto il tessuto tonsillare è grandemente difficile; non è affatto raro che permangano nelle logge tonsillari dei piccoli residui di tessuto che possono essere per proprio conto sede di focolai infettivi cronici streptococcici e che possono essere il punto di partenza di sviluppo di nuovo tessuto tonsillare, il quale può andare incontro a flogosi acute e croniche. Tutto ciò spiega come facilmente gli scopi che ci si prefiggeva raggiungere con l'intervento possano in pratica andare frustrati. Oltre a ciò c'è anche il fatto che i processi flogistici cronici tonsillari non sempre si limitano al tessuto tonsillare vero e proprio, ma coinvolgono anche il tessuto fibroso capsulare e invadono i circostanti tessuti faringei profondi sui quali ogni intervento largamente demolitore è impossibile. Quest'ultimo fatto è particolarmente evidente nel reumatismo: le lesioni tonsillari cosidette reumatiche non sono affatto limitate alle tonsille, ma sono altresì presenti in tutti i tessuti delle prime vie aeree e digestive (Klinge, Sarafoff, Gräff, ecc.). E come tutto ciò non bastasse va tenuta presente, tra l'altro, ancora un'altra possibilità, e cioè che oltre all'esistenza di focolai infettivi cosidetti primari, è ammessa l'esistenza anche di focolai infettivi secondari extratonsillari nel seno stesso di quei tessuti che sono sede della malattia a distanza: reni, articolazioni, ecc. In alcune nefriti di origine presumibilmente tonsillare si verifica una colonizzazione nei reni stessi di germi (streptococchi), sicchè anche tolte le tonsille, esiste entro l'organismo la possibilità di sviluppo di germi e di produzione di loro sostanze tossiche atte a mantenere in istato di attività il processo morboso sul quale si credeva influire mediante tonsillectomia; in casi di questo genere, nei quali la presenza di streptococchi entro i reni stessi era documentata dai risultati di culture da urine raccolte con sondaggio ureterale, una vaccinoterapia streptococcica è spesse volte riuscita ad avere ragione dell'attività del processo morboso (Preti, Massa e Battistini). Anche per il reumatismo le cose possono andare analogamente; e ci possiamo così spiegare la dimostrata presenza di streptococchi entro il liquido sinoviale o nella compagine degli stessi tessuti articolari. Donde anche in questo campo il suggerimento di abbinare all'intervento sui focolai infettivi, anche una vaccinoterapia streptococcica. E se anche questa spesse volte non è seguìta da risultati apprezzabili, e se

(*) In questo lavoro io mi sono limitato alla trattazione di alcuni problemi relativi alle tonsille; la tonsillite rappresenta il focus più frequente e più importante e gli effetti di una tonsillite sono, sino ad un certo punto, meglio precisabili. È logico tuttavia ritenere che quanto ha valore per la tonsilla lo deva avere in linea di massima anche per altri eventuali focolai infettivi; il problema ne verrebbe semplicemente spostato, ma non gran chè modificato. Per questo motivo di tutti gli altri focolai infettivi si è creduto opportuno non far parola. D'altra parte questo lavoro tende a prospettare problemi di ordine generale e non strettamente limitati ad uno o ad un altro campo della patologia.

quando lo è non sappiamo dire con sicurezza se trattasi di meccanismi vaccinoterapici specifici o aspecifici (rispetto al germe su cui si crede intervenire), ciò non ci dice gran che, perchè anche in molte altre forme infettive, anche streptococciche (endocardite lenta), sono ben noti i risultati terapeutici quasi nulli conseguiti da una vaccinazione specifica, anche autovaccinazione.

E tutto ciò avrebbe valore anche se in tutte queste forme si trattasse con sicurezza di malattie streptococciche!

Veramente, anche quando per effetto di una tonsillectomia, eventualmente anche associata a vaccinoterapia streptococcica, si conseguono risultati favorevoli appariscenti, noi non sappiamo se con tali mezzi siamo riusciti a influire sulla malattia primitiva fondamentale o non piuttosto sugli effetti di una probabile consociazione o sovrapposizione streptococcica nel senso già più sopra indicato. Ne viene che anche il risultato di un intervento demolitore e di una vaccinoterapia giudicata specifica non è elemento sufficiente per essere utilizzato in senso eziologico e patogenetico nell'interpretazione della malattia fondamentale, nel senso cioè di vedere in questi risultati, anche quando portano ad evidenti miglioramenti, la riprova terapeutica della natura tonsillare-focale-streptococcica della malattia fondamentale.

I due criteri clinici fondamentali su cui può venire fondata la teoria della eziologia streptococcica-focale di alcune malattie: *a*) riesacerbazioni dei fatti morbosi in coincidenza con una flogosi tonsillare; *b*) effetto terapeutico della tonsillectomia con o senza associata vaccinoterapia; non sono di per sè atti alla documentazione sicura della teoria stessa. La sicura conoscenza dei fatti non può venire che da una sicura e precisa nozione eziologica; ma questa nozione, che dovrebbe essere documentata in base alla esatta riproduzione sperimentale della malattia, purtroppo ancora ci manca.

E allora dobbiamo concludere che *nessun mezzo è a nostra disposizione per poter in maniera assoluta documentare l'importanza patogena intesa in senso eziologico di una tonsillite streptococcica.*

Tuttavia così come gli altri fatti fin qui presi in considerazione, anche gli effetti di una tonsillectomia possono essere utilizzati per l'acquisizione di nozioni utili nello studio generale dell'importanza patogena di una tonsillite cronica. Queste nozioni ci provengono dall'analisi delle reazioni consecutive a tonsillectomia e dagli effetti osservabili a distanza dall'intervento.

Le reazioni consecutive a tonsillectomia.

La tonsillectomia è generalmente seguìta a distanza di qualche ora o di uno-due giorni dalla comparsa di un insieme di fatti che vanno sotto il nome di « reazione da tonsillectomia »: essi consistono in un più o meno evidente movimento febbrile in rapporto al fatto che l'intervento è praticato sopra un focolaio più o meno settico; le manovre, non raramente alquanto indaginose quando si procede alla completa enucleazione di tonsille che hanno precedentemente subìto processi acuti e cronici recidivanti, portano necessariamente alla mobilizzazione di materiali abnormi, sostanze tossiche e con ogni probabilità anche germi-streptococchi-, che, penetrati nell'organismo, vi svolgono la loro azione tossica; donde, prima di tutto, un movimento febbrile che è generalmente assai modesto, anche per il fatto che generalmente

si interviene, come si suol dire, a freddo, ma che talvolta può essere di una certa entità e non regredire, come invece generalmente si ha, in poche ore. Io non intendo qui trattare delle « complicazioni » che possono intervenire successivamente all'intervento, emorragie, insorgenza di nuovi fatti morbosi — ascesso polmonare, ecc. — e talvolta addirittura setticemie; queste complicazioni sono evenienze rare, e comunque poco ci possono dire del problema, di cui invece qui si parla, dei rapporti tra tonsillopatia e malattie a distanza. Mi limito qui a parlare non di quelle che sono possibili e rare evenienze, ma di quelle reazioni che comunemente si osservano in seguito e con ogni verosimiglianza per effetto dell'intervento. La febbre è la più banale di queste reazioni e contenuta entro limiti che possiamo ritenere strettamente inerenti al fatto stesso di un intervento operatorio qualsiasi; essa comunque ci documenta il passaggio in circolo di materiali tossici.

Gli effetti in questo senso dell'intervento ci sono anche rivelati, e talvolta indipendentemente dal frequente concomitante movimento febbrile, dallo studio della *velocità di sedimentazione delle emazie*. È noto che modificazioni di questa velocità di sedimentazione sono quasi sempre in rapporto con lo svolgimento di processi tossi-infettivi nell'organismo; e che esse sono legate in linea di massima ad uno spostamento del normale equilibrio colloidale del plasma. L'introduzione in circolo di materiali tossici, ed in genere di sostanze colloidali eterogenee, provoca modificazioni della velocità di sedimentazione nel senso di un suo aumento; la velocità di sedimentazione viene pertanto ad assumere il valore di un indice particolarmente sensibile di condizioni tossiche dell'organismo, ed il suo studio in rapporto alla tonsillectomia ha fornito elementi di una certa importanza. Io ho fatto eseguire questa ricerca, che sistematicamente non mi risulta fosse stata ancora condotta in rapporto a questo intervento, alla dott. Mussafia, ed è risultato un duplice ordine di fatti: 1) che in soggetti tonsillitici cronici, che presentano o no contemporanee affezioni morbose renali o articolari o di altro genere, la velocità di sedimentazione risulta generalmente aumentata; 2) che dopo tonsillectomia questo aumento si rende ancor più manifesto per qualche giorno, regredisce in seguito sino a raggiungere i valori di partenza e poi a sorpassarli, avvicinandosi più o meno alla norma a seconda dei casi. Nei soggetti che presentavano come unico fatto morboso una tonsillite cronica, la velocità di sedimentazione ritorna generalmente ai valori normali; analogo risultato si ha anche in tonsillitici che presentavano fatti più o meno modesti di risentimento renale; invece nei reumatici, con reumatismo acuto già in fase clinicamente silente o con reumatismo cronico in atto, non è stato osservato un ritorno alla norma; si è avuto sì, come negli altri casi, un aumento in una prima fase, seguìto da una più o meno lenta regressione, ma non si sono mai raggiunti i valori normali, se non in casi eccezionali in cui il « reumatismo » non era rappresentato che da un modesto patimento articolare senza alcun carattere di malattia vera e propria (v. figg. 8, 9).

Questi fatti di per sè assai semplici non sono privi di significato. Se sono validi i criteri generali di valutazione della velocità di sedimentazione, si deve ritenere anzitutto che la semplice tonsillite cronica sia elemento sufficiente a mentenere uno stato di sofferenza biologica dell'organismo, rivelato appunto da un aumento della velocità di sedimentazione, stato di sofferenza che non risulta più in atto, relativamente al comportamento di questo indice,

dopo che è stata eseguita la tonsillectomia; ma l'accentuazione della velocità di sedimentazione che si osserva nei giorni immediatamente consecutivi all'intervento ci segnala una momentanea accentuazione di quelle condizioni abnormi che già preesistevano, condizioni che presumibilmente dobbiamo ritenere di natura tossica e che ad ogni modo sembrano dileguarsi a qualche distanza di tempo. Allorchè, anche in soggetti, ad esempio, « reumatici »,

0
10
20
30
40
50
60
70
80
90
100
110

normale
2 giorni prima
2÷5 „ dopo
5÷10 „ „
15÷20 „ „
30÷60 „ „

1h 2h 24h

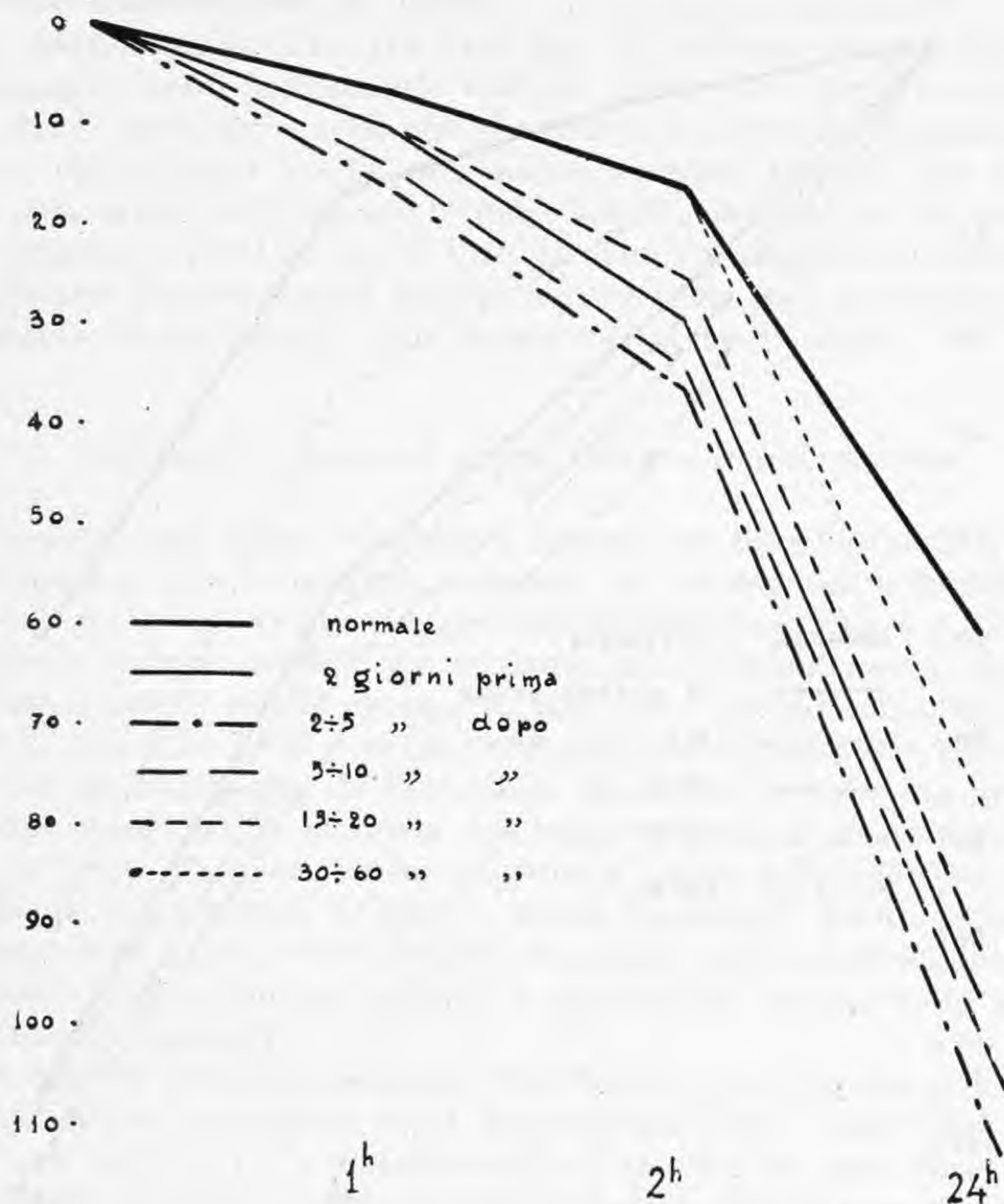



Fig. 8. — Curve della velocità di sedimentazione delle emazie prima e dopo tonsillectomia in soggetti tonsillitici semplici e tonsillitici con lieve risentimento renale (media di 9 casi).

osserviamo un contegno sino ad un certo punto simile a quello ora detto, e cioè: costatato notevole aumento della velocità di sedimentazione ancor prima dell'intervento (il che è largamente noto e si può riscontrare anche quando l'infezione reumatica non dà evidenti segni clinici di attività); accentuazione di essa subito dopo intervento; regressione successiva senza raggiungere limiti normali, ma mantenendosi notevolmente al di sotto di questi, cioè sempre entro cifre patologiche; è da ritenersi che la tonsillite di per sè giuocasse una qualche parte sull'entità dei primi valori patologici, ma che non ne co-

stituisse evidentemente l'unica causa. Anche in questi casi però la notevole accentuazione del già presente aumento della velocità di sedimentazione sta a segnalare che l'organismo non rimane indifferente all'intervento e che i suoi effetti si fanno risentire per parecchi giorni. Mettendo a paragone l'entità dell'aumento della velocità di sedimentazione con l'entità delle reazioni consecutive a tonsillectomia, è facile riscontrare tra i due fatti un evidente

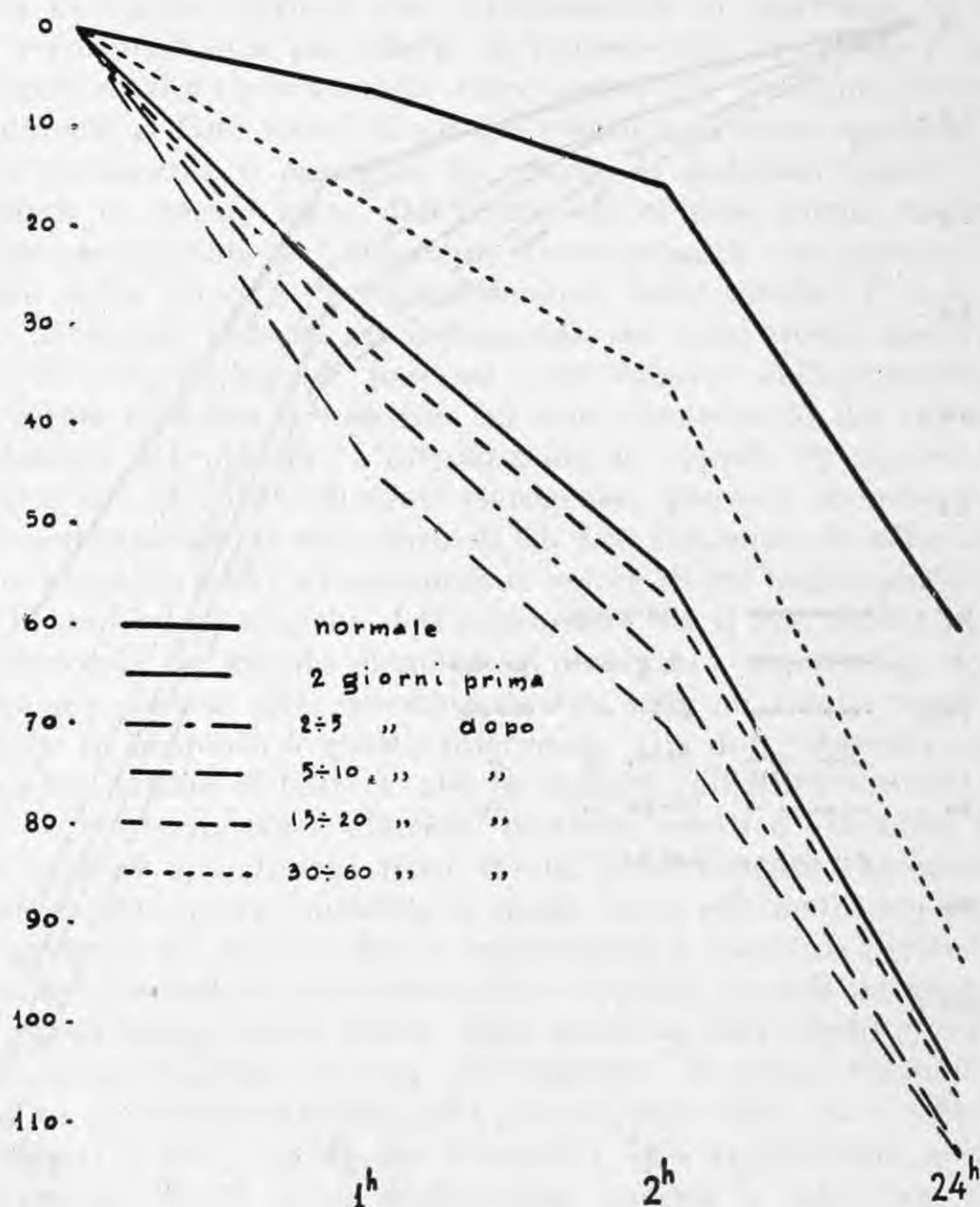



FIG. 9. — Curve della velocità di sedimentazione delle emazie prima e dopo tonsillectomia in soggetti reumatici (media di 17 casi).

parallelismo, specie allorchè si prendano in considerazione non tanto la reazione generale febbrile, quanto piuttosto quei risentimenti morbosi a carico di vari organi e tessuti che costituiscono le cosidette reazioni a focolaio da tonsillectomia. Questo parallelismo, come ho detto, è evidente e ci suggerisce l'idea che quelle medesime cause che sono responsabili di uno stato generale di patimento dell'organismo (febbre, aumento della velocità di sedimentazione) siano le stesse che stanno anche alla base di queste reazioni a focolaio.

Lo studio di questi fatti ci segnala che l'*organismo non era indifferente*

alla sua tonsillite cronica, ma poco di più. Elementi di maggior interesse possono emergere dal tipo ed entità delle reazioni secondarie a focolaio.

Esse si manifestano prevalentemente a carico del rene, delle articolazioni e del cuore. In linea di massima, si può subito dire che l'analisi di queste reazioni consecutive a tonsillectomia, ci permette un chiaro loro avvicinamento alle altre reazioni a focolaio già prese in considerazione e consecutive a recidive spontanee di tonsillite acuta e anche, per quanto queste ultime siano notevolmente più modeste, a massaggio tonsillare.

Le considerazioni fatte per l'un tipo di reazione (reazioni da recidive e da massaggio) sono logicamente valevoli anche per l'altro (reazioni da tonsillectomia), specie per quello che si riferisce all'interpretazione del loro meccanismo patogenetico e alla loro intima essenza. Essendo già stato l'argomento abbastanza diffusamente trattato, sembra inutile qui ritornare su semplici ripetizioni. Tuttavia per il loro carattere di maggior intensità, e per il fatto che esse possono essere meglio seguite nella loro insorgenza e nel loro svolgimento ed evoluzione, sono meritevoli di brevi cenni.

Reazioni a focolaio consecutive a tonsillectomia.

Si verifica per queste reazioni a focolaio da tonsillectomia quello stesso comportamento che è stato già segnalato per le reazioni a focolaio da altra causa; e cioè che esse si manifestano con particolare evidenza a *carico di quegli organi e di quei tessuti che avevano già precedentemente dato segni di sofferenza*: reazioni renali in soggetti nefritici, reazioni articolari in soggetti reumatici, ecc. Una lieve e del tutto transitoria albuminuria può constatarsi anche indipendentemente da precedenti chiari fatti renali; ma generalmente si riescono a mettere in evidenza dei segni modesti di precedente patimento renale. In molti dei miei casi ho eseguito lo studio delle funzioni renali (esame delle urine, azotemia, pressione, prove funzionali) subito prima e subito dopo intervento e poi a varia distanza di tempo dalla tonsillectomia. Tenendo conto anche degli esami precedenti, le conclusioni cui mi sento di poter arrivare sono le seguenti.

Nei soggetti tonsillitici semplici che durante lo svolgimento dei fatti acuti tonsillari avevano presentato segni di compromissione renale (del che è stato parlato nel capitolo I), la tonsillectomia è seguìta da una ripresa di questi segni talvolta modesta, talvolta assai evidente: lieve albuminuria e spesso anche modica cilindruria ed ematuria microscopica; elevazione del tasso azotemico; non evidenti modificazioni della pressione arteriosa; compromissione più o meno evidente, non costante, ma frequente, delle prove della diluizione e della concentrazione. Questo insieme di fatti rappresenta la reazione renale da tonsillectomia; essi sono tanto più manifesti, quanto maggiore era stato il patimento iniziale; compaiono anche in casi in cui prima dell'intervento le condizioni renali erano ritornate, in base alle prove, normali; sono assai evidenti se prima dell'intervento ancora permanevano segni di compromissione. Queste reazioni delle volte non sono affatto indifferenti, ma possono anche arrivare a manifestarsi con un'ematuria macroscopica; anche in questi casi però, in cui vi fu alta azotemia, ecc., non ho osservato alterazioni notevoli della pressione arteriosa.

Allorchè si tratta di soggetti nefritici (nefrite subacuta, nefrite cronica), la reazione fu sempre assai evidente ad evoluzione talvolta prolungata, sì da far pensare ad una ripresa vera e propria della forma, con tutto il suo corteo sintomatologico (azotemia, pressione, ematuria, cilindruria, ecc.). Nei soggetti reumatici, queste reazioni renali o sono mancate del tutto o sono state minime.

Comportamento in linea di massima analogo hanno presentato le reazioni articolari in soggetti reumatici: la reazione è in questi casi più difficilmente valutabile quando essa è modesta e si basa esclusivamente sulla denuncia soggettiva di un aumento di dolenzia delle articolazioni: anche in questo caso reagiscono le articolazioni che già prima avevano dato segni di sofferenza, non le altre; oppure quest'ultimo fatto può anche comparire, ma è assai raro. Tuttavia talvolta, quando le reazioni articolari sono notevoli, queste reazioni notevoli si traducono clinicamente con qualche cosa di più del solo dolore; si ha tumefazione articolare, e altri segni di flogosi, e vi è ripresa febbrile e comparsa di nuove localizzazioni, come se si trattasse di una vera e propria recidiva reumatica. Io ho osservato diversi casi in cui si ebbero tali evidenti recrudescenze che avevano tutta l'aria di una recidiva in piena regola e tali da consigliare una ripresa del trattamento salicilico; queste specie di recidive, che iniziano a un giorno o due dall'intervento, o per effetto del trattamento salicilico o per effetto della loro spontanea evoluzione, regrediscono in genere in breve tempo.

Di maggiore interesse, anche perchè assai meno note, sono le *reazioni a focolaio a carico del cuore*. La cosa non era stata, ch'io mi sappia, sistematicamente studiata; ho creduto opportuno prenderla in considerazione per mezzo dell'indagine elettrocardiografica; parte dei risultati ottenuti sono già stati resi noti in un lavoro della dott.a De Orchi, cui rimando per i dettagli e parte della casistica (una trentina di casi).

L'esistenza di reazioni cardiache da tonsillectomia era naturalmente già nota, ma desunta soltanto da rilievi clinici più che altro soggettivi: palpitazioni, tachicardia, qualche fatto parossistico; e tali reazioni erano giudicate piuttosto rare. Io ho proceduto al sistematico esame elettrocardiografico, subito prima dell'intervento, e dopo, raccogliendo dei tracciati a varia distanza di tempo ed ho potuto osservare dei fatti di un certo interesse.

Già clinicamente alcune reazioni mi sono apparse particolarmente evidenti: in qualche caso in cui già prima dell'intervento si erano manifestati o esistevano disturbi cardiaci soggettivi o funzionali, si è osservata una loro netta riacutizzazione; così, in alcuni casi di reumatismo recidivante con conseguente endocardite e vizi valvolari con manifestazioni dolorose a tipo vagamente anginoide (casi particolarmente con insufficienza aortica e grande ipertrofia del ventricolo sinistro), a distanza di qualche ora dall'intervento si è avuta netta sindrome dolorosa anche a carattere chiaramente anginoso; in casi che già precedentemente avevano presentato tachicardia a tipo più o meno chiaramente parossistico, si è assistito anche a veri e propri accessi di tachicardia parossistica, comparsi a distanza di qualche ora; in un caso di blocco atrio-ventricolare parziale si è avuta la sua momentanea trasformazione in blocco totale; e così via. Si comprende facilmente che questi fatti, oltrechè essere rari, si manifestano, e incostantemente, solo là ove già vi era stata o vi era grave compromissione cardiaca: ad un puro esame clinico la

maggior parte delle reazioni cardiache sfugge quasi completamente: l'indagine elettrocardiografica, con la sua spiccata sensibilità ce le può rivelare in numero molto maggiore di casi. E ben si comprende che così sia.

Io sarei indotto, come ho già detto, a fare un parallelismo tra quello che è l'esame chimico e microscopico delle urine rispetto alla funzione renale, e quello che è l'indagine elettrocardiografica rispetto al cuore.

Le grandi reazioni apprezzabili clinicamente sono rare (grande ematuria macroscopica, chiari disturbi soggettivi ed obbiettivi cardiaci), ma le piccole reazioni sono assai frequenti (albuminuria, cilindruria, ematuria microscopica, prove renali, nel caso delle reazioni renali); andava pertanto fatta un'indagine più minuta anche per il cuore.

I fatti in tal modo osservati possono essere così riassunti:

Le cose vanno diversamente da soggetto a soggetto e a seconda del tipo fondamentale di malattia che era presente oltre alla tonsillite. Nei soggetti tonsillitici semplici, non si sono in genere osservate particolari modificazioni; ma qualche volta sì; trattasi precisamente di quei tonsillitici che avevano presentato in corso di tonsillite dei fatti cardiaci documentati all'elettrocardiogramma; fossero essi fatti regrediti completamente o no, dopo intervento tornarono a comparire, e del medesimo tipo; la ricomparsa durò pochi giorni, poi si ebbe il ritorno quasi costantemente alla norma o in qualche caso alle condizioni di partenza.

Nei soggetti che presentavano un risentimento renale più o meno netto e nei nefritici (non però nefritici da lungo tempo), i risultati furono assai chiari. Va ricordato che in questi malati l'elettrocardiogramma mostra quasi sempre più o meno evidenti delle alterazioni; io le ho osservate con frequenza e in base ad altre osservazioni mie e di numerosi altri autori, sarei indotto a ricercarne la spiegazione in un certo numero di fattori: non è escluso anzitutto che intervengano vere e proprie alterazioni di tipo miocarditico, o altre alterazioni su base vascolare, forse anche vascolitica; è questo un argomento che va ulteriormente studiato; vanno tenuti presenti gli effetti di una ipertrofia del ventricolo sinistro presente quando anche vi è ipertensione; ma forse prevalentemente intervengono elementi tossici in rapporto alla mala funzione renale e di cui abbiamo un indice rivelatore nell'alta azotemia. Mi sono fermato altrove su questo punto (v. la mia monografia sull'alternanza del cuore); nei casi avanzati in cui esiste la sindrome uremica, alcune alterazioni elettrocardiografiche sembrano andare parallele al grado di intossicazione dell'organismo; e anche sperimentalmente si può documentare che il siero degli uremici esplica sul cuore isolato di rana un'azione, in una parola e per non fermarsi su dettagli, tossica, che provoca alterazioni reversibili dell'elettrocardiogramma (Chini); e ancora è stato visto che sostanze aromatiche, cui si tende a dare sempre maggiore significato nella patogenesi dell'intossicazione uremica, esplicano pure, sul cuore isolato di anfibio, una analoga, sino ad un certo punto, azione tossica. Clinicamente questi fatti si osservano chiaramente e si possono ben seguire nell'uremia.

Ma non è affatto improbabile che anche nelle comuni nefriti acute e subacute e nello stesso patimento renale dei tonsillitici si abbiano azioni di questo genere. Del resto, io ho osservato in alcuni casi che l'aggravarsi temporaneo delle condizioni renali si accompagnava ad una accentuazione pure temporanea delle alterazioni elettrocardiografiche.

Questa accentuazione si è anche osservata successivamente a tonsillectomia. e andò parallela al tipo e al grado della concomitante reazione renale: un parallelismo tra i due ordini di fatti può essere pertanto logicamente prospettato. Anche qui, l'accentuazione è a carico di quelle medesime alterazioni che già preesistevano, e tende a regredire abbastanza rapidamente raggiungendo le condizioni di partenza e in buon numero di casi (casi di tonsillite con risentimento renale o di nefrite che è stata assai favorevolmente influenzata dall'intervento) sino al ritorno ad aspetti fondamentalmente normali.

In altri casi naturalmente, in cui la lesione renale non venne in maniera

A B C D E

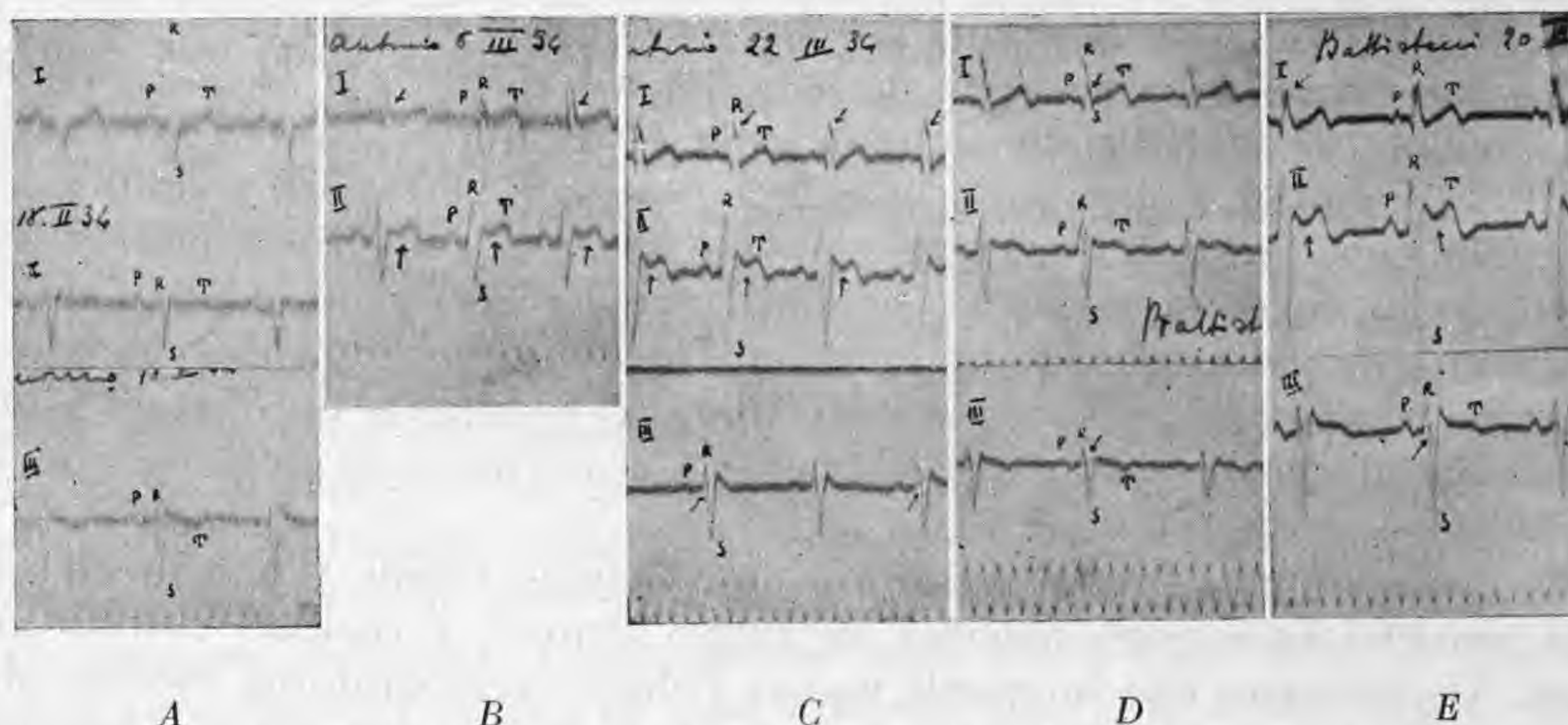



Fig. 10. — Reazione cardiaca in un caso di tonsillite acuta con notevole risentimento renale e svolgimento subdolo di probabile infezione reumatica (residuata insuff. mitralica). — *A*) Ecgr. dieci giorni dopo l'ingresso; tonsillite in via di regressione. Predominanza ventricolare sinistra, onda T negativa in D. III (pressione 65/110; azotemia 0,36 [all'ingresso, azotemia 0,98; pressione 65/165]; *B*) Ecgr. dopo massaggio: slivellamento del tratto S-T (azotemia 0,34; pressione 65/135); *C*) Ecgr. tre giorni dopo tonsillectomia; uncinatura dell'onda R; sopraelevazione del tratto S-T in D. II (azotemia 0,75; pressione 75/165); *D*) Ecgr. un mese circa dopo tonsillectomia: permane la lieve uncinatura dell'onda R; lieve slivellamento del tratto S-T; onda T negativa in D. III, come durante tonsillite acuta (azotemia 0,24; pressione 75/145); *E*) Ecgr. tre mesi dopo tonsillectomia: evidente bifidità dell'onda R in D. I; più spiccata sopraelevazione del tratto S-T in D. II e III (azotemia 0,22; pressione 68/120) [insufficienza mitralica e miocardite].

evidente influita a distanza dalla tonsillectomia, anche gli elettrocardiogrammi, dopo la momentanea accentuazione delle lesioni, ritornarono a quello che erano prima, continuando a presentare le lesioni già preesistenti, per quanto spesso alquanto attenuate. In un paio di casi le alterazioni elettrocardiografiche non solo non regredirono, ma anzi andarono evidentemente accentuandosi, anche a distanza di qualche mese: trattasi di due casi in cui, a differenza di quanto si è ora detto, le lesioni renali erano pressochè scomparse, ma in cui si andarono facendo man mano sempre più evidenti i segni di una endocardite con successiva insufficienza mitralica; casi, da interpretarsi probabilmente come espressione di una infezione reumatica che non aveva dato segni di sè a carico delle articolazioni e in cui le lesioni grafiche potevano essere riportate alla intervenuta miocardite reumatica (v. fig. 10).

A *B* *C*

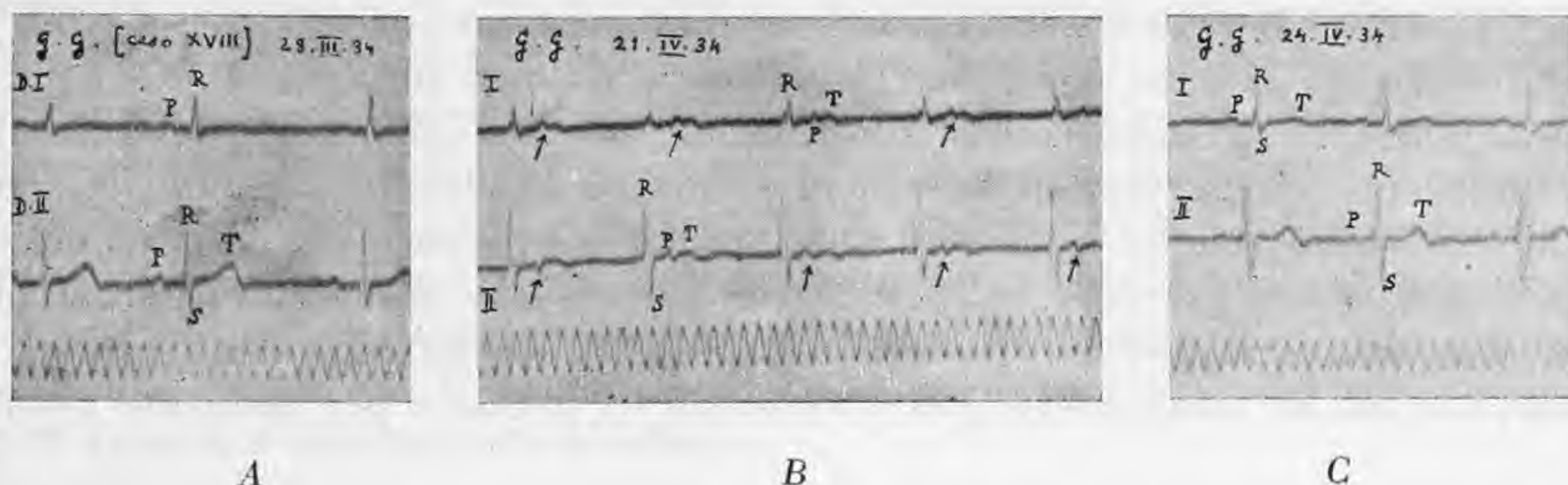



FIG. 11. — Reazione cardiaca consecutiva a tonsillectomia in soggetto con reumatismo articolare acuto recidivante, doppio vizio mitralico e insufficienza aortica. Tonsilliti recidivanti. Le ultime due tonsilliti sono state seguite immediatamente da risentimento articolare di lunga durata, quasi permanente, febbricola persistente a lungo. Dopo tonsillectomia, ripresa immediata dei dolori articolari ed aumento della febbre per circa dieci giorni, con evidente reazione cardiaca (attacchi di tachicardia parossistica, extrasistoli): dopo di che, apiressia e non più recidive reumatiche nè ripresa dei dolori articolari per tutto il periodo dell'osservazione (circa due anni), nè disturbi soggettivi cardiaci. — *A*) Ecgr. prima della tonsillectomia; *B*) Ecgr. cinque giorni dopo tonsillectomia; notevoli alterazioni del ritmo: l'onda P è situata tra il gruppo R-S e l'onda T; *C*) Ecgr. otto giorni dopo tonsillectomia: ritorno alle condizioni di partenza.

A *B* *C*

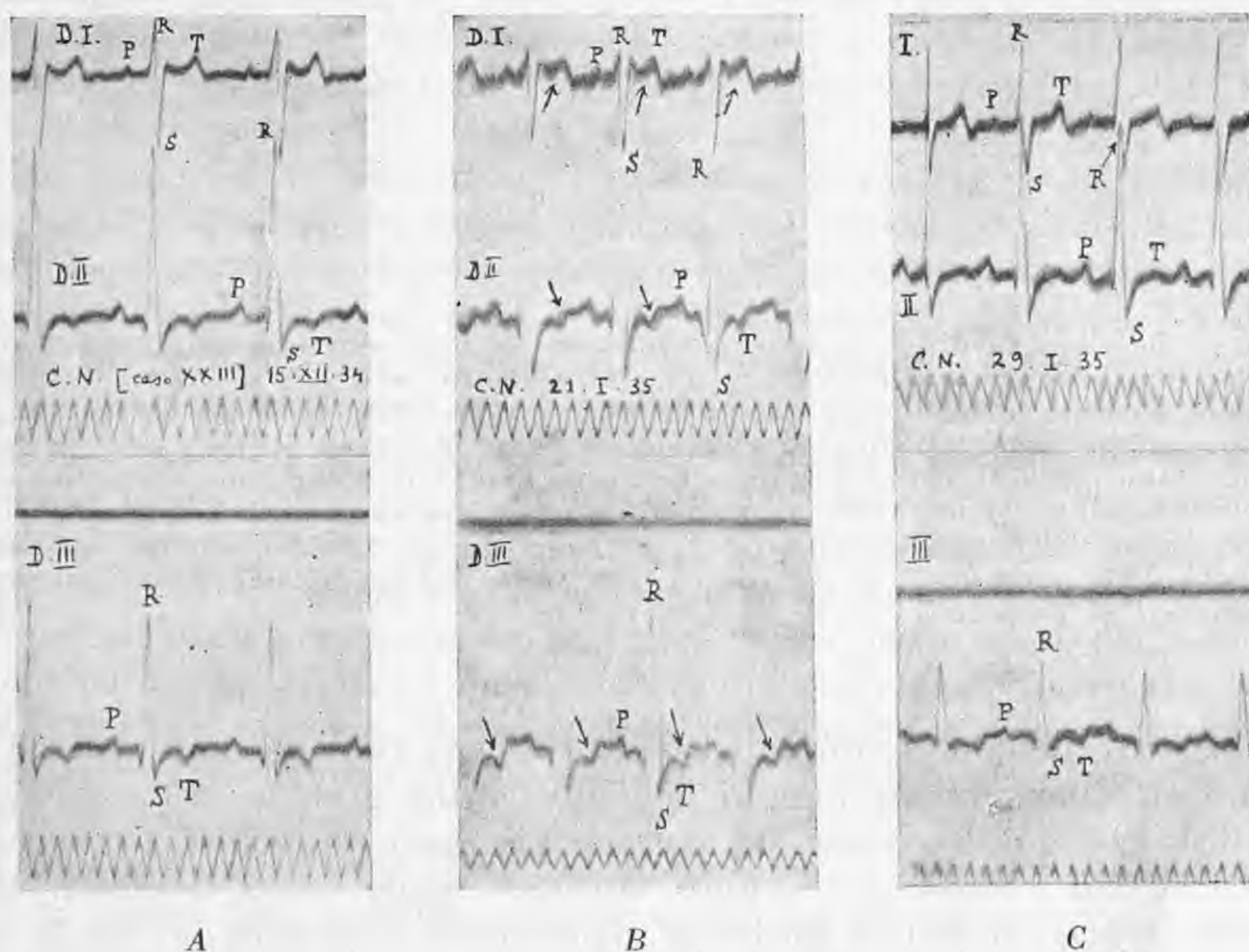



FIG. 12. — Reazione cardiaca consecutiva a tonsillectomia in soggetto con reumatismo articolare acuto recidivante, insufficienza mitralica e insuff. aortica. Tonsilliti recidivanti. Febbricola persistente. Dopo intervento, per due giorni stato doloroso cardiaco, dopo tre giorni risentimento articolare generalizzato con temperatura abbastanza elevata; indi sfebbramento, non però definitivo. — *A*) Ecgr. prima della tonsillectomia: onda T negativa in D. II e III; *B*) Ecgr. tre giorni dopo tonsillect.; slivellamento del tratto S-T in tutte le derivazioni; onda T negativa-difasica; tachicardia; *C*) Ecgr. undici giorni dopo tonsillect.; onda T di nuovo positiva in D. II; scomparsa dello slivellamento del tratto S-T; onda T in D. III come prima dell'intervento.

Negli individui reumatici i fatti sono andati alquanto diversamente (vedi figg. 11, 12). Alterazioni elettrocardiografiche esistevano già prima dell'intervento si può dire in ogni caso, di entità e di tipo tuttavia da caso a caso diversi; ciò è in accordo con le più comuni nozioni di patologia. A seguito dell'intervento queste lesioni hanno presentato assai frequentemente una momentanea accentuazione e talvolta sono anche comparse delle alterazioni che prima non erano presenti; regredita l'accentuazione momentanea, gli elettrocardiogrammi hanno continuato a presentare le medesime alterazioni di prima, e qualche volta anche più accentuate di prima e per notevole periodo

A B C

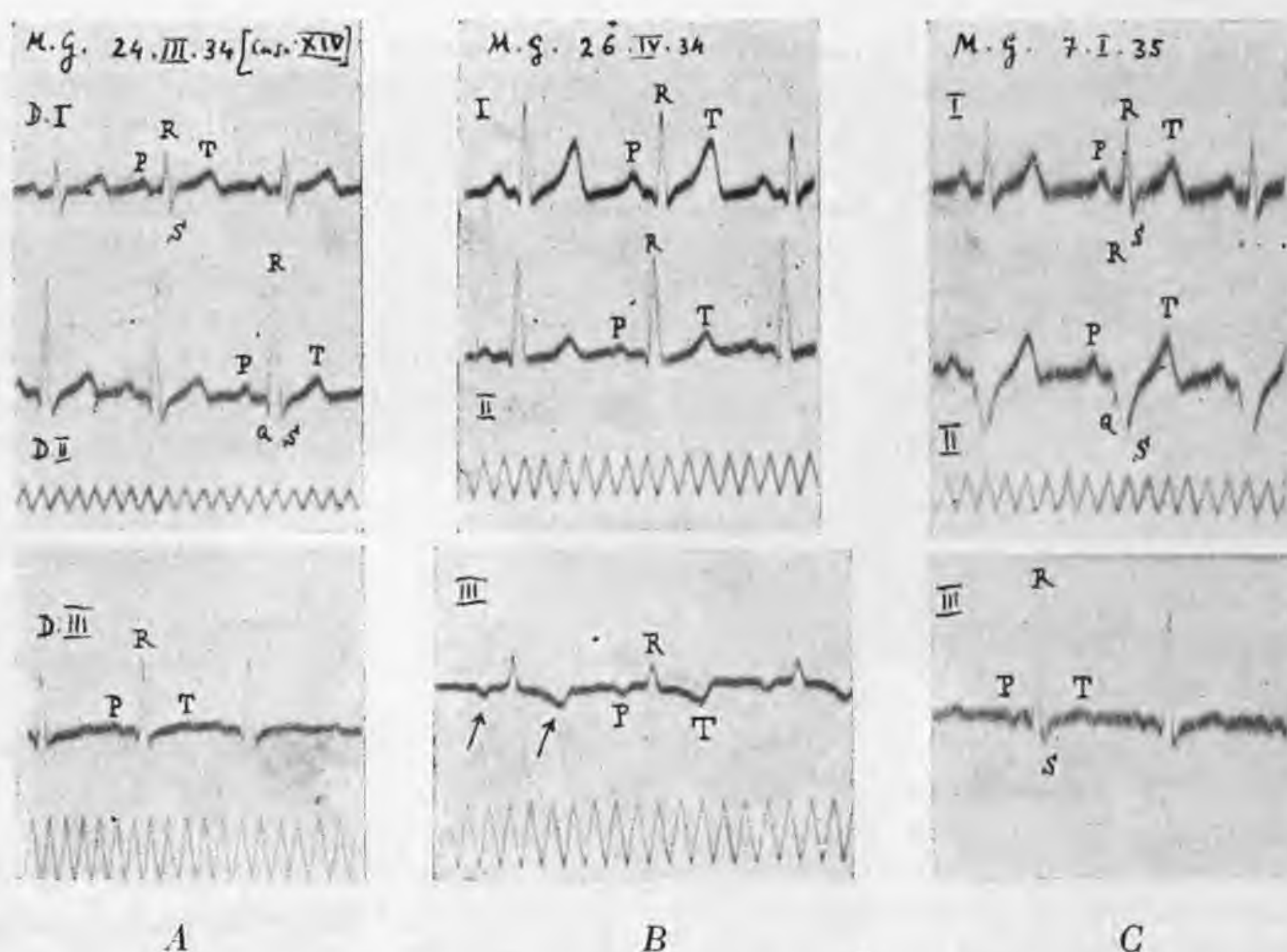



FIG. 13. — Reazione cardiaca da tonsillectomia in soggetto con tonsillite cronica (e pregresse tonsilliti acute recidivanti) con risentimento articolare e modesta linfopatia sistemica con lieve splenomegalia; presenza di streptococchi viridanti nelle linfoghiandole inguinali; reperto istologico ghiandolare « tipo morbo di Still »; (1934) [a distanza di un anno (1935) tipico attacco di reumatismo articolare acuto con pericardite e pleurite mediastinica; endocardite con insufficenza mitralica e probabile stenosi]. — *A*) Ecgr. prima della tonsillectomia; *B*) Ecgr. 14 giorni dopo tonsillectomia: spiccata negatività delle onde P e T in D. III; *C*) Ecgr. 8 mesi dopo tonsillectomia: ritorno alle condizioni di partenza.

di tempo dall'intervento. Erano questi i casi che presentavano oltre al reumatismo articolare, chiari i segni dell'endocardite e anche della miocardite reumatica; casi quasi sempre che avevano già avuto numerose recidive della forma e su cui l'intervento sembrò mostrare scarsi effetti duraturi. Ma in altri casi, specie in alcune forme di reumatismo articolare in cui la documentazione sicura della endocardite era venuta a mancare, in cui le riprese dei fatti articolari erano sempre precedute da recidive tonsillitiche, in cui la temperatura e la sintomatologia poco risentivano dal trattamento salicilico (noi usiamo il salicilato anche e sempre per via endovenosa), gli elettrocardiogrammi fin da prima alterati, dopo l'accentuazione delle alterazioni consecutive all'intervento, andarono abbastanza rapidamente ritornando alla norma (v. fig. 13).

Ricordo qui, e il richiamo ha valore per tutti questi tipi di reazioni cardiache sia in tonsillitici, che in nefritici ed in reumatici, che le alterazioni sono consistite in alterazioni dell'onda atriale (deformazioni, anomalie dell'onda P), più frequentemente in un abnorme allungamento del tratto P-R sino al comparire di blocchi incompleti e anche completi, più raramente in atipie dei complessi ventricolari (uncinature, bifidità delle onde R ed S), qualche volta in slivellamento del tratto S-T, e abbastanza spesso in alterazioni dell'onda T (abbassamento, negatività, difasismo) (v. fig. 12). Circa l'interpretazione di questi fatti non è qui il luogo di fermarsi, rientrando la cosa nella comune e non specifica elettrocardiopatologia.

*
* *

Riassumendo quanto si riferisce alle reazioni consecutive a tonsillectomia, si può dire che esse sono quasi sempre evidenziabili e che si svolgono con evidente prevalenza a carico precisamente di quegli organi o sistemi che già precedentemente avevano dato segno di patimento; che esse sono più manifeste, ma del medesimo ordine, di quelle consecutive a riacutizzazione spontanea di una tonsillite o, sia pure in grado minore, consecutive alla manovra del massaggio tonsillare; che tutte queste reazioni ripetono nelle loro linee fondamentali i caratteri delle cosidette reazioni a focolaio; le quali ultime precisamente consistono in risposte prevalentemente locali a condizioni abnormi di carattere generale.

Così come per le reazioni da tonsillite o da massaggio, il meccanismo patogenetico e l'interpretazione loro, che ci vengono suggeriti da nozioni oramai acquisite di patologia generale e sperimentale, vanno riferiti o possono essere riferiti in gran parte a momenti aspecifici dei quali è stato abbastanza diffusamente già trattato. La documentazione sicura che tali reazioni siano da interpretarsi quale riprova, per così dire, sperimentale dei legami che uniscono in senso strettamente eziologico la tonsillite da un lato e pertanto presumibilmente l'agente streptococcico, e dall'altro la malattia a distanza, manca; e in questa mancanza di documentazione appare infida la valutazione strettamente causale e specifica del momento focale così come esso è inteso, dalla gran parte degli Autori, nello stretto senso della dottrina. Alla analisi critica dei fatti, questi criteri di valutazione, interpretati spesso anche come veri e propri elementi di prova, sembrano essere stati presi in considerazione in maniera troppo semplicista, specie quando sulla loro base si è voluto generalizzare.

Purtroppo col negare il significato eziologico specifico che si poteva trarre da questi fatti, e colla mancanza della prova cruciale della riproduzione sperimentale esatta e completa delle forme morbose che erano state ritenute streptococciche-focali, ogni documentazione clinica diretta a questo scopo ci sfugge. Nemmeno il criterio terapeutico degli effetti a distanza della tonsillectomia può essere di per sè utilizzato, quando si tenga presente quanto già ho riportato al riguardo. Ma anche in questo campo a me sembra di aver potuto raccogliere dati che ci permettono di penetrare più addentro nell'oscuro problema dei rapporti: tonsillopatia - malattie a distanza.

GLI EFFETTI A DISTANZA DI TEMPO DELLA TONSILLECTOMIA.

Per quanto moltissime ricerche siano state svolte a questo riguardo, non si è affatto raggiunto un risultato definitivo; si può dire che ogni autore si è fatta la sua opinione personale basandosi sulle proprie osservazioni. Credo inutile riportare tutta una serie di dati e di cifre; molti fattori che hanno grande valore non sempre sono stati presi in considerazione; eppure il gioco di questi fattori può essere tale da indurre in sbagliate valutazioni dei risultati: donde tanto contrasto di idee a tutta prima assai malamente spiegabile.

Tenendo conto delle varie osservazioni e delle varie casistiche, alcune delle quali veramente imponenti, ma non per questo solo fatto altrettanto significative per lo studio dei rapporti: tonsillopatia - malattie a distanza, e volendo in poche parole tracciare una visione d'insieme di quelle che sono le idee al riguardo più comunemente correnti, si può dire così:

a) Nefropatie. Discreto accordo, tutt'altro però che assoluto, si ha nei riguardi di alcune nefropatie; l'intervento è in esse indicato; i risultati sono in linea di massima favorevoli. Ma quando si tratta di arrivare a precisare quali forme sono influenzate favorevolmente dalla tonsillectomia, e quali no, le difficoltà sono grandi e talvolta non facilmente superabili. Si ammette generalmente che la tonsillectomia sia particolarmente indicata nelle forme batteriche non emboliche della nefrite a focolaio, specie in casi in cui il segno fondamentale è rappresentato dall'ematuria e l'ematuria è recidivante in corrispondenza di recidive tonsillitiche (Micheli, Ferrata, ecc.). Nonostante ciò, molti fattori possono intervenire a complicare le cose: si prendano in considerazione un momento alcune forme di nefriti a focolaio, le quali possono precisamente avere dei netti rapporti causali con una tonsillite, e per le quali è ammessa la frequente eziologia streptococcica ed anche una patogenesi focale, spesso tonsillare; in esse è indicato l'intervento; eppure può darsi che proprio in alcune di queste forme la tonsillectomia possa avere assai scarsi effetti pur rappresentando proprio la tonsillite un elemento causale fondamentale della malattia. Lasciamo da parte naturalmente quelle forme il cui focolaio infettivo di partenza è in sede diversa da quella tonsillare (in questi casi però il problema viene semplicemente spostato); ma anche in forme legate alla tonsillite, basta pensare alla possibile colonizzazione di germi (streptococchi, stafilococchi, ecc.) nei tessuti renali, per poter spiegare che l'intervento in tali casi potrà sì fare in modo che nuove ondate di germi non arrivino più al rene e ivi si colonizzino, e così sostanze tossiche, ma il processo infettivo renale continuerà il proprio svolgimento. È precisamente in questi casi in cui dopo l'intervento è consigliabile una vaccinazione, meglio autovaccinazione (Preti, ecc.); e il procedimento è perfettamente logico. Ecco quindi un esempio assai semplice ma significativo di una particolare condizione che va logicamente riferita in senso eziologico e patogenetico alla tonsillite e che ad essa è spesso strettamente legata, la quale avrà assai poche probabilità di risentire beneficamente da una tonsillectomia. Se ci si dovesse basare soltanto sul risultato non favorevole dell'intervento per negare l'esistenza di rapporti tra la tonsillopatia e, in questo caso, la nefropatia, si arriverebbe in questo caso ad un giudizio che è a priori totalmente sbagliato. Qui lo sbaglio è rilevato dal fatto che l'eziologia di questa forma renale ci è nota: per esempio, nefrite streptococcica a focolai.

La possibilità quindi che risultati negativi anche in forme presumibilmente legate alla tonsillite, siano dovuti all'impianto nell'organismo di focolai infettivi secondari e comunque a localizzazioni a distanza di germi, esiste in pieno. E se così è, in verità noi non sappiamo in quali e in quante altre forme morbose possano svolgersi fatti del genere e incidere grandemente sul giudizio che ci crediamo autorizzati di formulare sulla sola base di un esito di un intervento.

Questa considerazione va tenuta presente; ma anche per altri elementi va fatto altrettanto. Quando una lesione, si ammetta per il momento anche determinata da una tonsillite, ha portato a gravi alterazioni anatomiche stabilizzate, distruttive, sostitutive di parenchimi funzionanti ecc., è logico che un intervento eseguito in tali condizioni non possa essere seguìto da alcun risultato favorevole di una certa entità. E lasciamo anche da parte il fatto, teoricamente di importanza relativa, ma praticamente non tanto raro, che non sempre anche una tonsillectomia è veramente una completa « ectomia », in quanto possono persistere residui tonsillari atti a svilupparsi e a divenir sede, se già non lo erano, di focolai infettivi; non è raro osservare fatti di questo genere, e vedere anche che albuminurie persistenti dopo un primo intervento, scompaiono dopo un secondo (o anche talvolta dopo un terzo) successivo intervento in sede tonsillare, e questa volta anche definitivamente. E lo stesso si può osservare anche per alcune forme di reumatismo articolare; e io stesso ho nella mia casistica casi di questo tipo; va detto anche che in nessuno di questi casi era ricostruibile un pregresso reumatismo articolare acuto, che non esistevano segni di endocardite, non si aveva il quadro del reumatismo primario infettivo cronico, ma soltanto dolore e tumefazione delle articolazioni a carattere poliarticolare, e ogni ripresa articolare era regolarmente e immediatamente preceduta da una recidiva tonsillare.

Nel terreno della glomerulo-nefrite acuta e subacuta i giudizi risentono di orientamenti personali; dalla tonsillectomia si possono avere risultati discretamente buoni più o meno duraturi, ma difficilmente la guarigione completa della malattia. Talvolta anzi le riacutizzazioni che seguono all'intervento sono di particolare intensità e si protraggono a lungo e aggravano indubbiamente il quadro morboso. Ma in linea di massima nelle forme subacute dove le recidive tonsillari sono seguite da ripresa dei fatti renali che vanno gradualmente aggravandosi col ripetersi delle tonsilliti, i risultati sono spesso indubbiamente favorevoli. Si è parlato di risultati favorevoli anche in forme tipicamente croniche (Cipriani) arrivate anche al quadro della sclerosi renale secondaria a nefrite cronica (Lenaz); io non ho osservazioni al riguardo.

b) Reumatismo. I pareri sono in questo campo ancor più discordi, e molti autori giudicano l'intervento di nessun valore per l'andamento della forma. Se si tien conto delle larghe casistiche sembra doversi concludere che la tonsillectomia eseguita anche in giovane età e su larga scala non riesce ad evitare la comparsa delle infezioni reumatiche primarie: se si prendono in blocco ragazzi di cui una metà sottoposta a tonsillectomia e una metà no, si vede che l'infezione reumatica può interessare le due categorie in quasi uguale misura. E quando si prendono in considerazione le recidive reumatiche in soggetti che già hanno sofferto l'infezione reumatica e che poi vengono in parte sottoposti a tonsillectomia e in parte no, anche qui il numero e i casi

delle recidive secondo alcuni si equivalgono nelle due categorie; secondo altri tuttavia una certa differenza sarebbe evidente. Si dovrebbe dedurre che la tonsillectomia non preserva dall'infezione reumatica, dubbia essendo la sua influenza sulla capacità ad impedire recidive reumatiche.

Quando si prende in considerazione il risultato dell'intervento sul decorso dell'infezione reumatica in atto, i giudizi sono contrastanti; influenzamenti favorevoli sono stati osservati e che sembrano andare al di là di pure coincidenze; ma forse questo contegno non è la norma; l'infezione reumatica prosegue nel suo decorso indipendentemente dalla tonsillectomia. Anche per il reumatismo cronico primario infettivo si può dire press'a poco lo stesso.

Rimane un certo numero di casi che hanno una sindrome reumatica articolare ad andamento recidivante, in cui le riprese articolari sono precedute immediatamente da tonsilliti, in cui esistono talvolta i segni di un'endocardite, ma in cui altre volte questi segni non sono documentabili con sicurezza, pur non potendosi per questo sempre parlare di cuore perfettamente normale; in questi casi la tonsillectomia può essere seguita da grandi miglioramenti anche se è difficile poter parlare di vera guarigione della malattia.

Per fermarsi sulle linee generali, questi sono i fatti che emergono dall'analisi delle tante osservazioni riportate su questo argomento. È probabile che la discordanza talvolta assoluta dei pareri deva essere in parte anche riferita al fatto che non sempre sembra essere stato tenuto conto delle diversità delle forme cliniche da caso a caso, essendosi manifestata in genere la tendenza a considerare in blocco tutti i casi di nefropatia, tutti i casi di reumatismo. Un punto di partenza di questo genere è inesatto e porta con sè ad errate valutazioni.

Naturalmente il problema terapeutico della tonsillectomia deve tener conto anche di molte altre forme morbose oltre a quelle renali e articolari; ma io vorrei limitarmi prevalentemente a questi ultimi gruppi non solo perchè sono i più controversi ma anche perchè in pratica sono senza dubbio i più importanti. Osservazioni in altri campi sono state compiute e talvolta si accompagnano a risultati oltremodo dimostrativi e dai quali risalta in maniera chiara l'importanza patogena di una tonsillite; tuttavia in alcune forme, per esempio la corea, non essendo nota la precisa eziologia della forma, le argomentazioni che si potrebbero trarre dai singoli risultati dovrebbero ricalcare assai da vicino quelle che vanno fatte per esempio pel reumatismo acuto; e vorrei evitare semplici ripetizioni di ipotesi e di concetti. In altri casi il risultato della tonsillectomia può portare luce diretta sulla natura della forma in osservazione; ma trattasi di osservazioni isolate il cui significato, pur importante per il singolo caso, non può assumere carattere generale. Nello svolgimento di questo lavoro io ho cercato di mantenermi aderente a considerazioni e a fatti di ordine generale, senza scendere a minute elencazioni di dati riportati caso per caso e che assai poco avrebbero potuto di per sè aggiungere.

Credo però opportuno fermarmi brevemente su alcuni casi che oltrechè essere singolari in sè, possono costituire elemento di utilizzazione nella interpretazione di fatti osservabili in altri campi più comuni.

Per tutte queste osservazioni io mi baso sulla mia personale casistica: ciò non deve essere ritenuto un atto di particolare valorizzazione dei miei dati e di non presa in considerazione di quelli altrui; ho presente che per

poter esporre una propria opinione di insieme su questo infido terreno occorrerebbero centinaia e centinaia di casi; la mia casistica non supera che di poco il centinaio; intendo parlare della casistica che è stata studiata con uniformità di criteri e con una certa completezza di indagini, non di casi sommariamente osservati. Purtroppo la gran parte di questi casi, per condizioni indipendenti dalla mia volontà, è sfuggita ad una osservazione di ripetuti controlli protratta per mesi e mesi dall'intervento. Questa prolungata osservazione sarebbe necessaria per poter formulare dei giudizi definitivi con un certo grado di attendibilità; tuttavia parecchi casi sono stati ricontrollati anche a distanza di un anno o due. Del resto io non ho affatto la pretesa di portare un contributo di tipo risolutivo; tutt'altro; mi limito semplicemente in base ai risultati non troppo vicini all'intervento a trarre argomento a favore di alcuni concetti che mi sono col tempo andato facendo in questo argomento e che, anche colla relativa ristrettezza della mia limitata casistica, mi sembrano logicamente sostenibili.

Non è poi affatto escluso che, anche senza ricorrere a grande massa di casi, di elenchi, tabelle, percentuali, molti fatti possano emergere dallo studio anche di casi isolati che conservano in pieno il loro valore clinico; in sè e per sè, dopo quanto è stato detto, si potrebbe anche arrivare a concludere che sino a un certo punto in questo terreno così complicato hanno forse significato maggiore osservazioni positive, purchè esattamente studiate, che non quelle negative; ho detto « sino a un certo punto » per non arrivare poi a cadere in altrettanto pericolose generalizzazioni.

Il fatto di poter dimostrare che una tonsillectomia è seguita da uno stato di guarigione di una forma morbosa preesistente da lungo tempo, non influenzata da svariate altre terapie, non sostenuta chiaramente da altre condizioni note, e ad ogni modo a eziologia tuttora sconosciuta potrà essere riferito anche a semplice concomitanza, così come a pure coincidenze potranno esser fatti risalire anche eventuali notevoli miglioramenti clinici; ma non sempre i fatti si svolgono in modo da non far pensare con notevole fondamento all'esistenza di un certo rapporto da causa a effetto. E se anche un tale suggestivo rapporto sembra affermabile in pochi casi e non nella maggioranza di essi, anche lasciando da parte l'eventuale influenza di altri fattori che possono di per sè renderci conto almeno in parte del mancato risultato positivo, rimarrà pur sempre aperta la questione se tra i vari casi che a noi appaiono uniformi nel loro aspetto clinico, non ne esistano anche di quelli che si staccano per diversa eziologia e patogenesi.

Io ho in questi ultimi anni osservato casi che si presentavano come forme di reumatismo poliarticolare acuto altamente febbrile o semplicemente con alte febbri e con scarsi segni di patimento articolare, con temperature del tutto insensibili al trattamento salicilico e che continuavano inalterate per settimane e settimane; i fatti obbiettivi, oltre alla temperatura, erano scarsissimi; qualche dubbio per l'endocardio, talvolta anche confermato col tempo attraverso lo stabilirsi di un soffio sistolico alla punta con tutti i caratteri comuni della organicità, a carattere permanente; mancanza di compressione epato-splenica e linfoghiandolare; unico fatto, una tonsillite cronica in atto seguita a flogosi acuta con cui si era aperta la malattia. Le varie indagini davano in una parola risultato negativo; negative le emoculture praticate insistentemente; lievi traccie di albumina nelle urine e modico patimento fun-

zionale dei reni; elettrocardiogrammi con piccole alterazioni; modesto grado di anemia e modica leucocitosi, ma talvolta anche discreta leucopenia. Niente naturalmente di tubercolare rilevabile semeioticamente e radiologicamente; niente all'apparato digerente e genitale; agglutinazioni per tifo, paratifi, maltese, negative; Wassermann negativa; inoculazioni del sangue in animali, negative.

Di fronte ai fatti articolari e alla grande febbre, ogni tipo di trattamento tentato non diede il benchè minimo risultato: salicilici, vaccini aspecifici (gonococcico), proteinoterapia aspecifica (latte, ecc.), septoiod, trifenil, arsenobenzoli. Dopo settimane e settimane si pratica la tonsillectomia mentre la febbre è ancora elevata e dopo un giorno, due giorni dall'intervento si osserva sfebbramento definitivo, completo, rapida ripresa delle condizioni generali; e il benessere completo dura da mesi e mesi (v. fig. 14).

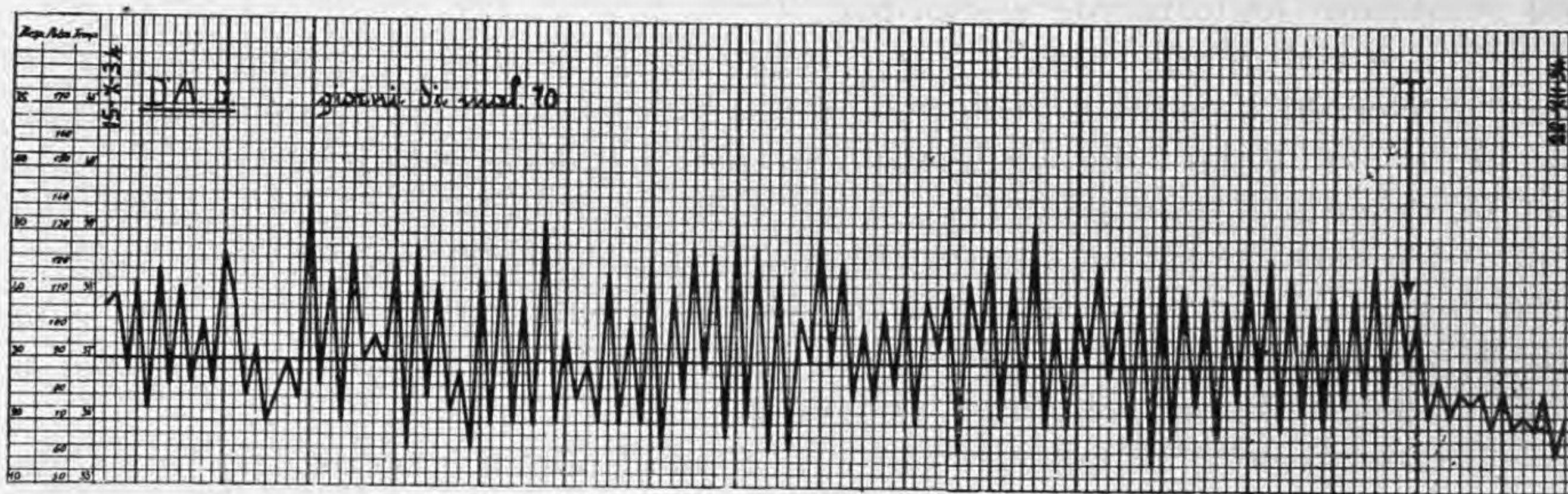



FIG. 14. — Curva febbrile prima e dopo tonsillectomia in soggetto con probabile pseudoreumatismo articolare acuto di origine focale-tonsillare. — Il 12-X-34 tonsillite acuta; il giorno dopo dolori al polso d. e dopo due giorni al polso s., caviglie, piedi, piccole articolazioni delle mani. Temperature persistenti elevate; comparsa di lieve soffio sistolico alla punta con rinforzo del secondo tono sulla polmonare; ipotensione (50/100); gl. rossi 4.500.000; leucocitosi (17 000) con neutrofilia (81 %); diametri cardiaci L. cm. 19, D. cm. 5, S. cm. 6,5, T. cm. 11,5. Tutte le varie indagini negative; emoculture ripetutamente negative. Trattamento salicilico intensissimo (salicilato endovena, per bocca, per clistere, per applicazioni locali) del tutto inefficace; vari trattamenti aspecifici (stomosine, latte, caseal), vaccino gonococcico (per tentativo — non documentata infezione blenorragica) senza alcun risultato favorevole (accentuazione momentanea dei dolori). Dopo circa 70 giorni di febbre a tipo settico, tonsillectomia; dopo 48 ore dall'intervento sfebbramento definitivo, ripresa rapida delle condizioni generali, scomparsa dei dolori articolari (dopo riacutizzazione intensa di breve durata).

Un caso è stato osservato con precedenti di reumatismo acuto ed endocardite (stenosi mitralica), in cui ad un certo momento, preceduta da tonsillite acuta, si è instaurata febbre alta, persistente, insensibile ad ogni trattamento, con risentimento articolare sì da far pensare ad una comune recidiva reumatica, e, poichè anche vi era modesto ingrossamento della milza, anche ad una endocardite lenta a decorso altamente febbrile. L'ammalata elimina diplostreptococchi con le urine, ma le emoculture sono ripetutamente negative; negative le agglutinazioni con lo streptococco prelevato da tonsille e da urina. Tutti i trattamenti rimangono senza effetto. Anemizzazione notevole; stato generale notevolmente compromesso; non localizzazioni secondarie; non segni di diatesi emorragica. Tre giorni dopo la tonsillectomia, sfebbramento completo e duraturo; rapida ripresa dello stato generale.

Di fronte a casi di questo genere è logico ritenere che la causa morbosa prima e fondamentale, ed anche unica, fosse rappresentata dalla tonsillite cronica; la quale pertanto si dimostra capace di sostenere da sola *quadri clinici simili ad una sepsi*, non potendosi tuttavia parlare di vera sepsi da tonsillite (« Sepsis nach Angina » degli Autori Tedeschi), per la mancanza di localizzazioni secondarie, per la mancanza del quadro clinico grave delle setticemie (assenza di manifestazioni emorragiche, di reazioni ematologiche, ecc.). La presenza di *manifestazioni articolari*, dolore, modica tumefazione, poteva benissimo far pensare ad un « reumatismo » (non artriti settiche, banali, frequente complicazione di sepsi streptococciche); ci mancano però i reperti di una biopsia dei tessuti sinoviali con i relativi dati istologici che avrebbero forse potuto dirci se esistevano lesioni sinoviali e di che tipo. Comunque i pochi fatti obbiettivi presenti erano precisamente articolari e che non si trattava di infezione reumatica vera si poteva dedurre non tanto dalla relativa mitezza di queste manifestazioni articolari, quanto piuttosto in base al mancato effetto della terapia salicilica e alla difficilmente documentabile compromissione endocardica; due fatti questi indubbiamente di grande importanza, ma non tassativamente specifici per l'infezione reumatica; in quanto anche nel reumatismo vero non costantemente si riesce a documentare l'endocardite, ed endocardite e miocardite si possono avere anche in altre forme, e in qualcuno di questi casi residuò un soffio sistolico a documentare un'endocardite e talvolta, come nel caso riportato, l'endocardite era già preesistente, sicchè nessun segno poteva escludere si trattasse di recidiva reumatica. E per quello che riguarda la terapia salicilica, se è vero che essa è particolarmente efficace nel reumatismo vero, anche in altre forme di reumatismo esplica azione favorevole; e così, secondo Swift, anche nelle artriti della malattia da siero, come pure in qualche caso di reumatismo poliarticolare gonococcico che io stesso ho osservato (non di monoartriti purulente gonococciche); e d'altra parte non sempre anche in forme che hanno tutto il quadro del reumatismo vero, la terapia salicilica è seguita da rapida regressione dei sintomi, specie in forme ripetutamente recidivanti e non altamente febbrili.

L'esistenza di *forme di reumatismo infettivo acuto a patogenesi tonsillare* diverse dall'infezione reumatica acuta, è sostenibile e ammissibile sulla scorta di osservazioni di questo genere. L'importanza del fattore tonsillare risulta in pieno di fronte al risultato della tonsillectomia; l'affermazione della precisa natura di queste forme è difficile; la possibilità che esse siano streptococciche può essere pure ammessa, assai ipotetica essendo l'ammissione che si tratti di virus filtrabili; ma con quale meccanismo d'azione un'infezione tonsillare streptococcica possa essere responsabile di sindromi cliniche articolari di questo tipo, non siamo ancora in grado di dire.

Io non posso però non dare valore ad alcune nostre ricerche sperimentali e particolarmente a quelle di Magrassi che hanno documentato che è possibile provocare lesioni di tipo granulomatoso a carattere sistemico mesenchimale grandemente simili, anche se non del tutto identiche, a quelle del reumatismo umano. In queste esperienze risultava che modeste infezioni streptococciche (infezioni sottocutanee o intraarticolari di streptococchi) specie se associate a successiva introduzione endovenosa di materiale antigene streptococcico, potevano determinare alterazioni istologiche cardiache e articolari, in modo tale da far risaltare l'importanza del fattore batterico e anche di quello allergico.

Queste ricerche non hanno potuto arrivare a riprodurre in pieno il quadro istopatologico del reumatismo, pur avvicinandosi grandemente i risultati allo scopo (Micheli); e in maniera sino ad ora in nessun altro modo raggiunta; anche le ricerche di grande importanza di Andrei e Ravenna sui quadri istopatologici ottenibili mediante iniezione in animali di sangue di reumatici, hanno mostrato, tranne in casi eccezionali e non più riottenuti dagli stessi autori, la mancanza di lesioni miocardiche strettamente sovrapponibili a quelle del reumatismo, il tipo dell'endocardite osservato non essendo quello dell'endocardite reumatica umana.

Ma se anche le ricerche di Magrassi non hanno riprodotto il reumatismo vero, documentano pur sempre la possibilità che infezione streptococcica e fattori di allergia batterica siano condizioni atte a sostenere quadri morbosi assai vicini al reumatismo. E non si tratta di artriti banali, con essudato purulento che potrebbero essere avvicinabili alle artriti delle sepsi streptococciche, ma semplicemente di alterazioni solo rilevabili istologicamente e che non presentano il quadro della flogosi batterica banale settica.

Io ritengo pertanto che forme di *pseudoreumatismo di natura streptococcica e a meccanismo focale-tonsillare e con ogni probabilità in parte anche allergico*, possano essere ammesse: la loro importanza dipenderà in gran parte dalla frequenza con cui si riuscirà a documentarle in clinica; inutile dire che parlando di pseudoreumatismo streptococcico nel senso suddetto non intendo affatto riferirmi ad artriti (mono- o poliartriti) purulente settiche streptococciche, che si hanno quali complicazioni o localizzazioni secondarie di banali sepsi streptococciche, e per le quali veniva sino ad ora riservato il termine di pseudoreumatismo settico streptococcico; termine di per sè inesatto, perchè non si tratta di « pseudoreumatismo » (in fondo tutte le diagnosi a base di « pseudo » sono da evitarsi), ma di vere e proprie artriti streptococciche; e se uso il termine di pseudoreumatismo è per evitare confusione e per tener distinti quadri di questo genere dal reumatismo vero; ma probabilmente si dovrebbe parlare di « *reumatismo (non artriti) streptococcico di natura focale* ».

Sottilizzando, anche questo termine potrebbe risultare inesatto specie se si dovesse tendere, per evitare confusioni in questo campo ancora notevoli, ad usare la parola « reumatismo » per indicare la sola « infezione reumatica » (= poliartrite reumatica, febbre reumatica, rheumatic fever, Rheumatismus, Rh. infectiosus specificus di Gräff, ecc.).

Accanto a quadri di forme infettive acute con compromissione articolare di tipo reumatico, con ogni probabilità legate al solo fattore infettivo tonsillare, cui corrispondono casi del tipo di quelli ricordati, esistono altre forme, sotto un certo punto di vista pure riportabili al reumatismo, che si presentano con aspetto del tutto diverso da quello ora detto.

Si tratta di forme a lunghissimo decorso, con febbricole persistenti, con fatti articolari, tumefazione, dolore, scarsa mobilità, compromissione periarticolare, assenza di chiari fatti endocarditici, frequente compromissione linfoghiandolare e splenica, compromissione dello stato generale, anemizzazione, astenia, sudorazioni abbondanti, che fanno pensare a quadri di reumatismo infettivo cronico primario, in cui tutti i vari trattamenti usati rimangono senza effetto, e che prontamente risentono dalla tonsillectomia; io ho diversi casi

di questo genere. In questi casi è stato reperto abbastanza frequente la presenza di uno streptococco nel sangue (generalmente anemolitico), (emoculture positive in fase di sudorazione!), la presenza di un certo potere agglutinante del siero di fronte allo streptococco isolato dal sangue e anche dalla tonsilla, cutireazioni debolmente positive o negative allo streptococco; lo streptococco è stato talvolta coltivato dal liquido articolare, qualche volta anche dalle linfoghiandole tributarie dei linfatici delle articolazioni compromesse (ghiandole inguinali, epitrocleari); le alterazioni istologiche delle linfoghiandole erano di quel tipo che viene descritto in casi di cosidetto morbo di Still, che non è però un quadro « specifico ». La tonsillectomia ha fatto scomparire la febbre e colla scomparsa della febbre si è avuta una ripresa dello stato generale. Ma qualche volta questa ripresa non si ebbe e anche la temperatura a qualche distanza di tempo riemerse, insistente. Si associò in questi casi una autovaccinoterapia e la temperatura definitivamente scomparve.

Casi di questo tipo ripetono abbastanza fedelmente il quadro del reumatismo cronico primario infettivo specie se si pensa alla compartecipazione linfoghiandolare con il suo particolare quadro istologico, e, meno frequentemente, anche splenica; alla mancanza di evidente compartecipazione endocardica (non però miocarditica, perchè gli elettrocardiogrammi dimostravano generalmente alterazioni di tipo miocardico); alla insensibilità ai comuni trattamenti; ma se ne staccano per i reperti batteriologici del sangue, linfoghiandole, essudato sinoviale, e per i risultati della tonsillectomia, eventualmente associati a quelli della autovaccinoterapia. Nel vero reumatismo cronico primario infettivo, con o senza compromissione linfoghiandolare e splenica, è reperto accidentale la documentata presenza dello streptococco nel sangue e nell'essudato sinoviale; la tonsillectomia non è seguita da sfebbramento definitivo, per quanto si possa osservare talvolta un certo e anche notevole miglioramento; la autovaccinoterapia può influire quale terapia di schoch aspecifica sulle manifestazioni articolari e anche generali e sulla temperatura, ma non porta a quadri clinici di guarigione. Di modo che quando la guarigione interviene a seguito della tonsillectomia da sola o associata alla autovaccinoterapia, è logico ritenere che si tratti di forme strettamente legate ai fatti morbosi tonsillari, e ad essi prevalentemente se non sempre esclusivamente.

Ed è logico quindi altresì ritenere che accanto a forme di reumatismo primario cronico infettivo ad eziologia ignota esistano anche casi in cui la sindrome, assai simile dal punto di vista clinico, deva essere riferita a un'infezione focale tonsillare e sia con ogni verosimiglianza di natura streptococcica (reperti batteriologici, risultati dalla autovaccinoterapia).

Quadri di questo genere sono in fondo quelli di una *sepsi cronica streptococcica con manifestazioni articolari di tipo reumatico* (anche qui non si tratta di banali artriti purulente) che hanno l'apparenza di veri reumatismi cronici. Qualche volta però le manifestazioni articolari mancano del tutto o quasi del tutto, analoghi essendo gli altri segni e il risultato della tonsillectomia e della vaccinoterapia; e allora si entra nel quadro delle sepsi croniche da tonsillite cronica che, evidentemente costituiscono un gruppo a sè. Io ho potuto osservare discreto numero di casi di questo tipo che durano a lungo, resistenti ai comuni trattamenti, spesso con reperti positivi dello streptococco nel sangue e nelle lifoghiandole, con modico aumento della milza, senza alcuna manifestazione articolare, e in cui solo la tonsillectomia e la autovaccinoterapia riuscirono a portare alla guarigione clinica.

Riassumendo i dati relativi a questo gruppo di casi, si viene ad ammettere l'esistenza di forme che si presentano come *quadri di tipo settico acuti e cronici con o senza manifestazioni articolari concomitanti, strettamente legati a un'infezione focale tonsillare;* quando esistono le manifestazioni articolari allora la somiglianza rispettivamente con il reumatismo acuto e con il reumatismo cronico primario infettivo è assai notevole, la differenza essenziale consistendo nella loro peculiare eziologia e patogenesi documentata dagli effetti della tonsillectomia. Esistono pertanto forme acute e croniche di pseudoreumatismo tonsillare, focale, streptococcico.

*
* *

Nella mia casistica figurano anche casi isolati di diverse altre forme morbose favorevolmente influenzate dalla tonsillectomia specie se associata alla autovaccinoterapia: *forme neuritiche, oculari,* ecc. Non mi fermo gran che su di esse, perchè si tratta di osservazioni scarse che non mi consentono di trarre deduzioni di ordine generale.

Nei casi più sopra ricordati a proposito delle concomitanze morbose nella tonsillite acuta, casi interpretabili come espressione di una *tiroidite* acuta probabilmente tossica, ove fu eseguita la tonsillectomia, l'intervento fu seguito prima di tutto da una riacutizzazione dei fatti clinici preesistenti, maggiore insonnia, agitazione, accentuazione dei tremori, della tachicardia, in un caso ulteriore aumento del metabolismo basale, e poi a distanza di pochi giorni da una rapida progressiva regressione dei sintomi sino quasi alla norma, metabolismo compreso, persistendo però un modesto quadro di ipertiroidismo contenuto entro limiti che non possiamo precisare (però è probabile) fossero anche presenti prima dell'insorgenza della tonsillite acuta che aveva aperto con evidenza il quadro morboso.

Alcune affezioni oculari (coroidite maculare, episclerite) che duravano da lungo tempo, insensibili ai comuni trattamenti, dimostrarono a seguito della tonsillectomia tale pronta e pressochè completa regressione dei sintomi (fu associata anche autovaccinoterapia; gli streptococchi isolati avevano provocato negli animali evidenti e costanti manifestazioni oculari) da suggerire logicamente l'esistenza tra tonsillopatia e malattia oculare di un nesso evidentemente causale. Particolarmente istruttivo è un caso di episclerite che io ricordo qui anche se in questo caso non era in causa la tonsilla ma un granuloma apicale di un premolare superiore; il malato era stato visto da numerosi oculisti e tra i migliori d'Europa; la diagnosi era sempre oscillata tra la forma tubercolare e la forma luetica; nessun segno di tubercolosi esisteva, nemmeno alla più minuta indagine radiologica; nessun segno di lues, nè nozione dell'infezione, nè reazioni sierologiche positive; due volte fu voluto fare ugualmente un trattamento specifico antiluetico senza alcun risultato. Il malato soffriva di un granuloma dentario, e ogni volta che il dolore si riacutizzava ogni volta avvertiva un peggioramento delle sue condizioni oculari; si era nel frattempo formata una fistola tra cavità alveolare e seno mascellare, e ogni volta che la fistola veniva medicata dal seno, ogni volta aumentavano momentaneamente i fatti oculari. Il granuloma fu tolto; la fistola medicata; i germi (streptococchi) del granuloma e quelli tratti direttamente dalla fistola provocarono panoftalmiti purulente negli animali; dopo l'intervento, nuova

recrudescenza momentanea, seguita da graduale netto, rapido miglioramento; fu associata l'autovaccinoterapia e la guarigione si fece completa e data già da tre anni, dopo essere durata la forma per anni e anni.

E analoghi risultati sono stati osservati in forme di neuriti e in diverse forme renali in cui l'albuminuria durava da mesi e mesi con modesta ematuria microscopica anche con compromissione della funzionalità renale. I casi di questo ultimo tipo sono discretamente numerosi e tali sono anche riferiti in osservazioni di altri autori. È quindi realmente probabile che un'infezione tonsillare cronica possa essere responsabile di fatti morbosi persistenti a carico di diversi organi e particolarmente del rene. Per quello che riguarda le affezioni renali esistono già trattazioni d'insieme assai notevoli alle quali io poco di diverso potrei aggiungere con la mia casistica. Di queste forme oculari, nervose, renali mi basta aver fatto un semplice cenno.

Rimane ora da prendere in considerazione il gruppo più vasto e più intricato di casi: i casi, cioè, di reumatismo acuto vero, di reumatismo cronico primario infettivo, di nefrite subacuta o cronica consecutiva a glomerulonefrite diffusa acuta. Sin qui ho parlato di forme che, dopo quanto è stato detto, possono a ragione essere fatte rientrare in pieno nella patologia tonsillare. Non è così per le forme di cui ora vado parlando. Ho già detto, ed è ammesso specie tra noi in Italia e in Germania, che noi non conosciamo ancora con precisione assoluta l'eziologia e la patogenesi di queste forme, e che da molti si tende a togliere ogni significato ed importanza ad una concomitante affezione tonsillare: vi è addirittura chi ammette che la tonsillite in molti casi altro non sia che una manifestazione secondaria alla malattia generale. Io mi sono prospettato ed ho cercato di risolvere il problema quali mai siano e siano stati gli elementi in base ai quali da molte parti si è cercato di valorizzare al massimo in senso eziologico e patogenetico l'importanza della tonsillite, e da molte altre parti di abbatterla.

Non ho certo la pretesa di essere arrivato ad una conclusione definitiva; ma dall'analisi abbastanza minuta di molti fatti, dallo studio del malato, dai risultati dei tentativi terapeutici, dall'evoluzione della forma, e cercando di utilizzare nozioni di patologia, sono arrivato alla formulazione di alcune ipotesi che mi sembrano ragionevoli, logiche, e anche di un certo interesse pratico.

Analisi degli effetti di una tonsillectomia in casi di reumatismo acuto, di reumatismo cronico primario infettivo, di nefrite subacuta o cronica secondaria a glomerulo-nefrite acuta.

Se ci si basa sui dati riportati dai vari autori relativi agli effetti della tonsillectomia in queste forme, si deve ammettere che ogni tipo di risultato è possibile: guarigione, miglioramento, nessun effetto, peggioramento. Io personalmente non posso aggiungere gran che di diverso: anch'io ho osservato questi medesimi risultati, dovendo dire però che il concetto di guarigione completa deve essere inteso con qualche limitazione di cui dirò. Credo anche inutile riferire cifre: i miei casi sono ancora troppo scarsi per poterne parlare. Mi limito a delle considerazioni generali.

Ho numerosi casi di reumatismo acuto sottoposti a tonsillectomia: l'intervento è stato praticato in molti casi quando già l'alta temperatura si era alquanto abbassata pur persistendo febbrile, o era ritornata alla norma, in altri mentre essa era ancora in atto; recrudescenze immediate, quasi sempre, nel senso delle già ricordate reazioni a focolaio; risultati successivi, i più diversi; peggioramenti compresi; ma accanto a casi in cui l'intervento non fu seguito da alcuna modificazione della sindrome, in verità non frequenti, influenze favorevoli sono state spesse volte osservate; sulla loro persistenza e durata non mi è possibile dire gran che: la grande parte dei malati mi è sfuggita ad una successiva osservazione lontana.

Così non mi è possibile parlare circa la possibilità di aver evitato o meno recidive in forme primitive, ecc. Limito le mie osservazioni a quello che ho

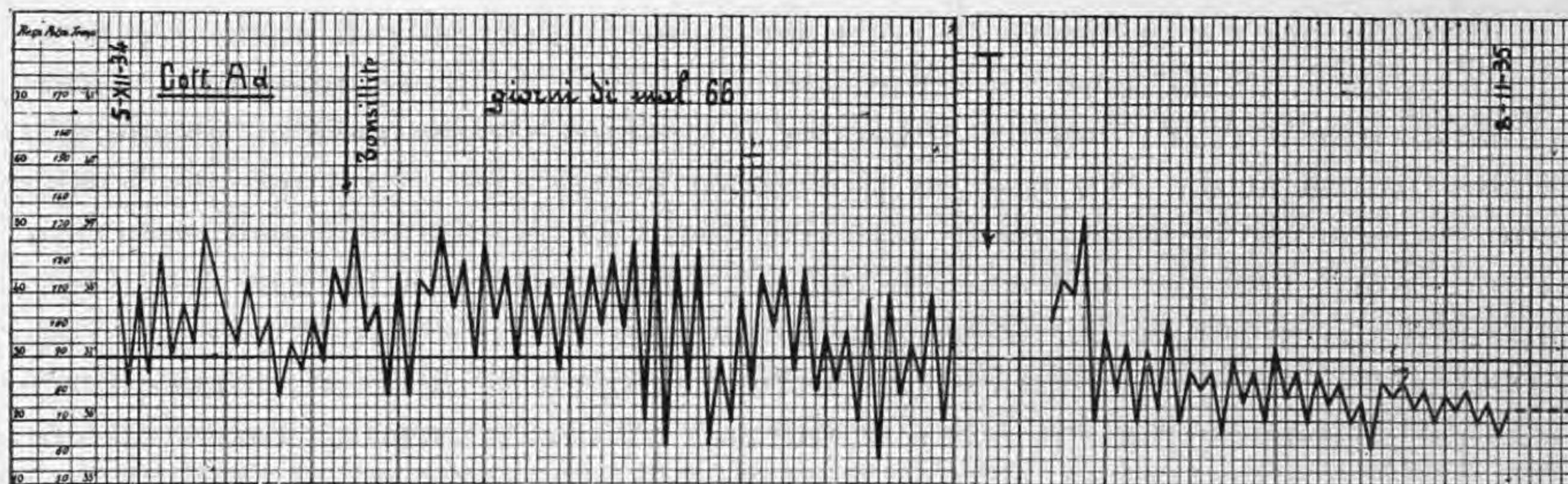



FIG. 15. — Curva febbrile prima e dopo tonsillectomia in soggetto con reumatismo articolare acuto (1° attacco comparso circa 4 settimane dopo tonsillite acuta); scarsi fatti articolari; comparsa di endocardite (insuff. mitralica). Dopo trattamento salicilico si ha regressione dei fatti articolari e riduzione della temperatura. Recidiva tonsillare, ripresa immediata dei fatti articolari e della febbre che si fa elevata e che dura per circa trenta giorni, con persistenza dei dolori già quasi del tutto scomparsi dopo il primo trattamento salicilico, e questa volta insensibili, come la febbre, ai salicilati. Notevole deperimento e anemizzazione (2.500.000 gl. rossi). Tonsillectomia mentre perdura la febbre: ripresa della febbre alta per qualche giorno e netta riacutizzazione dei dolori articolari; indi, dopo qualche giorno, sfebbramento definitivo e scomparsa dei dolori; ripresa rapida delle condizioni generali e regressione dell'anemia.

osservato. Quando si è verificato un miglioramento ed anche una guarigione clinica, si trattava di forme di reumatismo articolare acuto recidivante. Scomparsa la fase acuta della recidiva, che era generalmente preceduta o accompagnata da una tonsillite acuta, come spesso lo erano state le precedenti recidive, permaneva una febbricola più o meno elevata, a lungo persistente, non dominata dal trattamento salicilico e nemmeno da altri trattamenti aspecifici (proteinoterapia, chemioterapia); spesso la febbricola fu interrotta e per lungo tempo dalla tonsillectomia, sino eventualmente ad una nuova recidiva acuta; interrotti, dopo lieve riacutizzazione, furono anche i dolori articolari e talvolta le tumefazioni e la riduzione funzionale. L'intervento fu in diversi casi associato a vaccinoterapia streptococcica, che di per sè sola, prima della tonsillectomia, non aveva portato se non in pochi casi (Corelli) a risultati apprezzabili o stabili. Questo miglioramento persistette in alcuni casi per mesi e mesi.

Ma non solo in casi in cui persisteva febbricola, ma anche in casi in cui la temperatura rimaneva elevata, insensibile ai salicilici, ecc., l'intervento fu seguito da definitiva scomparsa della febbre e da grande attenuazione dei dolori articolari (fig. 15). Come ho detto, casi di questo genere mi sono risultati relativamente frequenti. Non si può naturalmente parlare di « guarigione » del « reumatismo » (successive recidive qualche rara volta osservate la escludono); è probabile che nel reumatismo vero il virus sia largamente diffuso nell'organismo anche se è primitivamente penetrato a livello tonsillare; l'asportazione delle tonsille non può quindi portare alla guarigione radicale della malattia. Se così è, come viene generalmente ammesso, dobbiamo domandarci come mai spesse volte la tonsillectomia è seguita, anche se non si vuol parlare di guarigione, da evidente miglioramento. Si pensa in genere che allontanando le tonsille si allontani anche una delle principali fonti del virus. Da molti autori però si ammette che il virus se anche è presente nelle tonsille lo sia anche e maggiormente in tutti i tessuti profondi peritonsillari, faringei, ecc., il cui allontanamento riesce naturalmente impossibile. Eppure il miglioramento tante volte c'è; e se anche dovesse essere limitato a scarso numero di casi, il fatto conserverebbe ugualmente il suo valore teorico e pratico. Non mi consta che particolari altre spiegazioni siano state formulate. Ritornerò più avanti su questo punto. Nel reumatismo cronico primario infettivo la tonsillectomia o non esplica alcun effetto o talvolta porta a qualche e anche notevole miglioramento; di guarigioni non ne ho mai osservate. Anche qui il problema del perchè si abbia parecchie volte un miglioramento è aperto.

Nelle nefriti subacute o croniche consecutive a glomerulo-nefrite acuta l'intervento ha molte volte portato a un netto miglioramento; anche qui di vere guarigioni non mi sembra possibile parlare; nelle forme subacute si è spesso osservata una notevole regressione dei sintomi e talvolta anche una loro momentanea scomparsa; nelle forme croniche, specie se datanti da tempo, il miglioramento, anche se presente, è stato assai più modesto. Non ho fatto eseguire tonsillectomia in casi di sclerosi renali secondarie a nefrite cronica con uremia sembrandomi l'intervento poco indicato.

Espressi in forma così schematica i risultati delle mie osservazioni personali, che in fondo si accordano con quanto hanno osservato molti altri (credo inutile fare degli elenchi), rimane il problema del *meccanismo d'azione della tonsillectomia* in tutte queste forme e particolarmente in quelle in cui si è constatato un miglioramento. Per coloro che ammettono un chiaro nesso etiologico e patogenetico tra tonsillite e reumatismo acuto, ecc., la cosa è spiegata semplicemente; si tratta di aver asportata la causa prima della malattia, e se il miglioramento non sempre interviene, ne è causa il fatto o che esistono altri focolai infettivi o che si sono formati in vicinanza delle tonsille o negli stessi organi malati (articolazioni, reni) dei focolai secondari; seguendo questo modo di vedere si considera risolta la questione dell'etiologia di queste malattie; ma è precisamente questo presupposto che manca di dimostrazione diretta e sicura. Per quelli che non ammettono nessi causali nel senso suddetto, un mancato risultato favorevole dell'intervento è conseguenza perfettamente logica; ma gli eventuali miglioramenti vanno spiegati. Ed è precisamente questa spiegazione che manca. Io avanzo un tentativo di spiegazione: che è per ora una semplice ipotesi; ma qualora essa fosse dimostrata, io credo

che essa servirebbe a spiegare diversi lati del problema, e d'altra parte essa mi sembra logica.

Prima di parlarne accenno brevemente ad un nuovo lato del problema dei rapporti tra tonsillite e reumatismo quale appare da recenti osservazioni.

Di alcune recenti vedute relative ai rapporti tra tonsillite e infezione reumatica.

Orientate le moderne correnti di pensiero verso l'ammissione, non ancora però documentata in maniera sicura, che il reumatismo articolare acuto (= infezione reumatica) sia eziologicamente dovuto a un'infezione da virus filtrabile tuttora ignoto, non poteva anche con ciò non essere preso in considerazione il fatto che il reumatismo è con straordinaria frequenza preceduto di qualche giorno (2-3 settimane circa) da un'angina tonsillare streptococcica acuta. Tale concomitanza in maniera particolare si verifica nei casi di recidiva reumatica e può essere assai da vicino studiata in alcune rare, ma grandemente significative, epidemie di reumatismo; queste recidive risultano in realtà nella grandissima maggioranza dei casi precedute di 2-3 settimane circa da un'angina streptococcica. Vi è in giuoco in questi casi particolarmente lo streptococco emolitico; forse, stando a recenti osservazioni, un tipo speciale di streptococco emolitico capace di formare delle emolisine in grande quantità e di indurre nell'organismo la comparsa di anticorpi antiemolitici. Si è voluto anzi vedere anche del tutto recentemente in questi streptococchi emolitici l'agente eziologico specifico del reumatismo (Coburn e Pauli) specie nei casi di recidiva reumatica. Come ho detto, tra angina streptococcica e recidiva reumatica, intercorre un certo periodo di tempo (1-2-3 settimane), e in questo frattempo è stato osservato che lo streptococco emolitico non è più presente nella gola al momento in cui compare la recidiva reumatica; l'infezione streptococcica tonsillare induce in questo periodo di tempo la comparsa nell'organismo di anticorpi antistreptococcici di vario tipo e particolarmente di antiemolisine, ed è precisamente quando questi anticorpi raggiungono un alto tasso nel siero che esplode la recidiva dell'attacco reumatico; quasi che nel soggetto che ha presentato l'angina streptococcica da emolitico e che conseguentemente ha formato grande quantità di anticorpi, si venisse a creare a un determinato momento una condizione di cose tale che darebbe origine ad una reazione esplicantesi particolarmente in seno ai tessuti mesenchimali, nel che sta il substrato istologico del reumatismo (Coburn e Pauli). Tuttavia va ricordato che i medesimi fatti (angina da emolitico, formazione di anticorpi) si svolgono anche in soggetti che non presenteranno affatto nè atttacchi nè recidive reumatiche, ma anche in quelli che rimangano soltanto dei tonsillitici, sicchè anche qui valgono le considerazioni fatte altrove e che cioè molti fatti che vengono ritenuti strettamente legati all'infezione reumatica altro non siano che l'espressione dell'infezione tonsillare.

L'infezione tonsillare da emolitico e le conseguenti ripercussioni sull'organismo (comparsa di anticorpi, ecc.) avrebbero però una grande importanza ugualmente, in quanto costituirebbero una condizione sufficiente e forse anche necessaria per permettere al vero agente dell'infezione reumatica, penetrato contemporaneamente attraverso la tonsilla o già presente nell'organismo

allo stato di latenza, di diventare patogeno e dare le manifestazioni cliniche dell'infezione reumatica. Tale idea emerge da recentissime ricerche (Schlesinger e collaboratori), secondo le quali si sarebbe riusciti, seguendo particolari modalità tecniche (centrifugazioni ad altissima velocità) ad isolare dall'essudato di sierositi reumatiche (specie pericardite) dei corpuscoli, analoghi ai corpuscoli elementari isolati da Amies in altre malattie da virus filtrabili, e che sarebbero specificamente agglutinati dal siero dei reumatici. Pensa Schlesinger che di per sè questo virus rimarrebbe inattivo nell'organismo e che per entrare in fase di attività e diventare chiaramente patogeno e dare la malattia reumatica, occorra anche l'intervento di una concomitante infezione streptococcica provocata da una tonsillite acuta, atta a modificare la reattività dei tessuti al virus o ad attivare la patogenicità del virus stesso.

Questi fatti e queste recentissime correnti di pensiero tendono a raggiungere in tema di eziologia del reumatismo vero una specie di compromesso tra quella che è la tendenza a considerare come agente eziologico del reumatismo un virus filtrabile tuttora ignoto, e la diuturna osservazione clinica che ci segnala indubbiamente rapporti tra infezione reumatica e tonsilllite acuta (*).

Nello svolgimento di questo lavoro, io non ho preso in considerazione il problema da questo punto di vista, non avendo osservazioni personali al riguardo; ma bensì ho studiato il problema dei rapporti tra una tonsillopatia e altre malattie a distanza, non limitatamente al reumatismo, ma estesa a diversi altri campi della patologia; e più precisamente alcuni lati del problema; quelli che si riferiscono all'azione diretta della tonsillite su vari organi e tessuti dell'organismo; nel caso dell'infezione reumatica ho tenuto distinti quelli che possono essere e appaiono i risentimenti diretti di un'articolazione malata di fronte al processo tonsillare, e quelle che sono vere e proprie recidive reumatiche; spesso come ho detto la distinzione non è tanto agevole in ogni caso; ma mi sono particolarmente basato, oltre che su alcune caratteristiche cliniche, specialmente su un criterio cronologico di indubbia importanza differenziale, in quanto è noto che le vere « recidive » (così come i primi attacchi reumatici) compaiono a una quindicina circa di giorni dal processo tonsillare acuto, mentre i « risentimenti » da me studiati sono stati pressochè contemporanei ai fatti tonsillari. E quello che ho osservato per le articolazioni, ho osservato anche per altri organi (rene, cuore, ecc.), sicchè in tutte queste forme il legame colla tonsillopatia è strettamente analogo in senso cronologico e patogenetico.

Nei « risentimenti », nelle « reazioni a focolaio » da tonsillite, da massaggio, da tonsillectomia, si ha la segnalazione di un minimo denominatore comune, indipendente, sotto molti punti di vista, dal tipo e dall'intima natura dei processi morbosi studiati. È precisamente questa uniformità di condizioni, questa analogia di risposte di organi e tessuti diversi, affetti da malattie tra loro anche profondamente differenti, di fronte a cause e condizioni analoghe, questo stereotipato modo di reagire, che mi ha indotto a ricercare l'eventuale esistenza di un « momento » basale, a fondamento di questi fatti

(*) È di questi giorni un lavoro riassuntivo di Ravenna (Min. Med., 3 marzo 1936) che dopo aver esposte le più recenti indagini sull'argomento, si avvicina grandemente ad una concezione di questo genere.

apparentemente tanto diversi ma riconducibili forse a un esponente comune, e ad ammettere il concetto di « sovrapposizione morbosa », inteso come un qualche cosa che direttamente dipende dalla tonsillopatia e che si aggiunge a fatti morbosi preesistenti e di varia natura modificandone in qualche modo la reattività, il quadro, l'evoluzione.

Cap. IV. — Concetto di sovrapposizione morbosa nel problema dei rapporti tra tonsillopatie e malattie a distanza.

L'analisi dei fatti sin qui segnalati ci ha permesso di giungere a delle nozioni non prive di significato, e che qui ricordo:

1) Già una semplice tonsillite acuta è una malattia che si accompagna a manifestazioni generali e a risentimenti locali a carico particolarmente del rene, delle articolazioni, del cuore.

Questi risentimenti non sono generalmente presenti insieme in ogni tonsillite, prevalendo o essendo esclusivo ognuno di essi. Allorchè nello stesso individuo la tonsillite acuta torna a ripetersi si assiste anche ad una ripresa di quel patimento che si era manifestato anche precedentemente. Quando le recidive tonsillitiche sono frequenti e numerose, il risentimento del rene, o delle articolazioni, o del cuore si va facendo sempre più manifesto, impiega sempre maggior tempo per dileguare; ne può seguire una condizione persistente di sofferenza che non è affatto indifferente: ci possiamo anzi domandare se alcuni fatti morbosi a carico di questi organi e che non si inquadrano con chiarezza in altre forme morbose ben definite, non siano per caso esclusivamente legati alla ripetentesi condizione tonsillare. Fatti di questo genere non si ripetono naturalmente in ogni caso di tonsillite, tuttavia con una certa frequenza; allorchè questi fatti si manifestano è probabile che essi siano per la massima parte dovuti a un'infezione streptococcica (azione tossica o anche batterica); per le proprietà allergeniche degli streptococchi, è anche probabile l'intervento di fattori di allergia tissulare.

2) Lo svolgersi di una flogosi acuta tonsillare in individui affetti da svariate forme morbose a carico dei reni, delle articolazioni, del cuore, è seguìto, anche qui non costantemente, ma con notevole frequenza, da riaccensioni immediate temporanee delle condizioni morbose di questi organi, che tornano a ripetersi ad ogni recidiva tonsillitica; ne può seguire col tempo un aggravamento delle condizioni primitive.

3) La manovra del massaggio tonsillare, con il che si tende a provocare una riaccensione dello stato di flogosi della tonsilla, allorchè venga praticata su tonsille cronicamente malate, è seguìta da una serie di fatti a carico dell'organismo consistenti in reazioni generali (modificazioni leucocitarie, febbre), e in reazioni cosidette a focolaio a carico di quegli organi che erano già di per sè in condizioni anatomiche e funzionali non normali. Queste reazioni possono comparire e si fanno via via sempre più manifeste procedendo a massaggi tonsillari ripetuti; si può in tal modo arrivare a provocare anche una evidente ripresa dei fatti morbosi a focolaio con l'apparenza di una spontanea recidiva morbosa. Lo studio di questi fatti induce a ritenere che le reazioni osservate non siano espressione dell'intervento di un fattore causale

specifico utilizzabile in senso etiologico per l'interpretazione della forma morbosa in esame, ma siano semplicemente o prevalentemente legate a influenzamenti aspecifici, sempre di provenienza tonsillare; la patologia sperimentale ci offre larghi esempi analoghi e ci permette una interpretazione di questo genere. Indipendentemente dalla loro natura, queste reazioni non sono affatto indifferenti per i tessuti che ne sono la sede, e nei quali si accentua lo stato di patimento. Lievi riacutizzazioni, in pratica tanto frequenti, dello stato di flogosi tonsillare sono seguìte da fatti del tutto analoghi; logicamente analoghe devono esserne le conseguenze, nel senso ora ricordato.

4) La tonsillectomia è seguìta, nei giorni immediatamente successivi all'intervento, da reazioni generali e locali a carico dei tessuti malati che sono del tutto corrispondenti a quelli da recidiva tonsillitica e da massaggio; consistono queste reazioni da tonsillectomia in reazioni a focolaio la cui genesi deve essere logicamente analoga alle altre reazioni a focolaio già ricordate, e pertanto prevalentemente aspecifica, con la differenza che le riacutizzazioni morbose sono assai vicine in diversi casi a recidive spontanee vere e proprie.

5) Le reazioni a focolaio a carico dei reni, delle articolazioni, ecc., successive sia a recidive tonsillitiche spontanee, sia a massaggio tonsillare, sia a tonsillectomia, sono state da molti interpretate nel senso di vedere in esse una riprova sperimentale del nesso causale che lega la tonsillite, e per molti la relativa infezione streptococcica, alla malattia a distanza. Per quanto tale interpretazione sia suggestiva, l'analisi minuta e critica di queste reazioni a focolaio ci rende dubbiosi sul fondamento di tale interpretazione, potendo questi fatti nella grande maggioranza dei casi, essere anche spiegati in maniera del tutto diversa e aspecifica.

Ma specifiche o aspecifiche che siano nella loro intima essenza queste reazioni, il loro studio ci segnala che possono esistere dei rapporti tra le condizioni morbose tonsillari e condizioni morbose a distanza; che queste riacutizzazioni a focolaio non sono affatto indifferenti per i tessuti nei quali si esplicano, potendone ravvivare lo stato morboso e accentuarlo o imprimergli una spinta evolutiva; e ciò non diversamente forse da quanto possiamo osservare in altri campi della patologia e specie per le lesioni di natura tubercolare, rispetto alle quali trattamenti specifici (tubercolina) o aspecifici (latte, ecc.) possono determinare spiccate riacutizzazioni (= reazioni a focolaio) non sempre a decorso tanto favorevole e spesso rappresentanti il punto di partenza per una. più o meno a lungo persistente, attività di processo.

L'interpretazione « specifica » o « aspecifica » della reazione a focolaio dipende dalla nozione della eziologia della malattia, non dalla nozione della sostanza che tali reazioni provoca; se non si conoscesse che il focolaio tubercolare è dovuto a un'infezione da bacillo di Koch, si potrebbe arrivare addirittura a pensare, in base alla constatazione di una reazione a focolaio da latte o da sostanze batteriche diverse, ad esempio streptococciche, che la tubercolosi è dovuta ad una ipersensibilità al latte o allo streptococco!

La compartecipazione di componenti aspecifiche nella patogenesi delle reazioni cosidette a focolaio va pertanto ammessa in pieno, preponderante o anche esclusiva. Ciò non toglie che possano anche intervenire componenti specifiche specie là ove le reazioni stesse sono particolarmente intense e costanti di fronte al ripetersi della medesima causa. Se anche la patologia sperimentale ci illumina sulla via da seguirsi mentalmente nello studio di tali

fatti, non dobbiamo per questo tuttavia dimenticare quanto ci viene dalla pratica osservazione del malato: per tenerci all'esempio delle reazioni a focolaio tubercolari, basta pensare quanto spesso si interviene con trattamenti vaccinici anche endovenosi in svariate malattie e in tanti casi in cui anche esistono più o meno silenti fatti specifici tubercolari, ad esempio polmonari, senza che si abbiano per questo trattamento vaccinico, che provoca intense reazioni generali e a focolaio in altra sede (cioè non polmonare), delle reazioni a carico dei focolai tubercolari (vaccinazioni endovenose nella febbre melitense, nel reumatismo gonococcico, nelle sepsi stafilococciche, ecc.). Ed è noto che anche in questi ultimi casi le intense reazioni generali e a focolaio da vaccino sono state interpretate precisamente in senso anche specifico, quale indice della risposta specifica dei tessuti, e utilizzate anche in senso diagnostico (febbre melitense, localizzazioni secondarie gonococciche, ecc.). L'intervento quindi nelle intense reazioni a focolaio di fattori anche specifici non solo non può essere escluso, ma è anche in molti casi probabile.

6) Tutti questi fatti non possono non avere una qualche importanza nella interpretazione dei risultati a distanza di tempo della tonsillectomia.

*
* *

Se l'analisi minuta di molti fatti clinici (già ricordati nei precedenti capitoli) ci induce a ritenere che esistono forme di reumatismo articolare ad andamento acuto, subacuto e cronico pressochè esclusivamente legate a fatti morbosi tonsillari (cosidetti pseudoreumatismi focali) e nelle quali è logica conseguenza chè la tonsillectomia possa anche portare a guarigione, la stessa osservazione clinica ci segnala che anche affezioni articolari di diversa natura (= reumatismo articolare acuto — infezione reumatica —, reumatismo articolare cronico primario infettivo) possono con discreta frequenza trarre benefici notevoli dalla tonsillectomia. Io credo, dopo quanto ho detto e cercato di analizzare e interpretare, che in questi casi non possa affatto essere escluso l'intervento di fattori tonsillari (e analogamente anche di altri focolai infettivi) quale elemento di « *sovrapposizione morbosa* » a condizioni locali di altra natura. E mi spiego. Questo ripetersi di condizioni flogistiche articolari o renali a seguito di lievi riacutizzazioni (estremamente frequenti) di tonsilliti croniche, non può rimanere senza alcun effetto sugli stessi tessuti che ne sono sede. Ciò tanto più va preso in considerazione quando si pensa che di per sè la tonsillite acuta, le tonsilliti recidivanti, le tonsilliti croniche, possono essere causa e sostenere fatti morbosi, che per le loro caratteristiche cliniche (v. capitoli precedenti) non si lasciano inquadrare in modo chiaro nè nel reumatismo articolare acuto (= infezione reumatica) nè in quello cronico (= reumatismo primario infettivo). E nella patogenesi di tutti questi fatti va pensato alla possibilità che non solo si tratti di fenomeni in un primo tempo semplicemente tossici; ma non è affatto escluso l'intervento di secondarie localizzazioni batteriche o di conseguenti modificazioni indotte sulla reattività dei tessuti e traducentisi anche con uno stato di iperergia tissulare responsabile di reazioni abnormi da parte dei tessuti colpiti. Il fatto che non è eccezionale ritrovare nell'essudato articolare in casi di reumatismo acuto (= infezione reumatica), e specie in corso di recidive precedute da tonsillite acuta, degli streptococchi (il che è stato valido argomento per ammettere

l'eziologia streptococcica dell'infezione reumatica), sta a segnalare da un lato la possibilità che altri agenti infettivi (in questo caso streptococco) arrivino e colonizzino nelle articolazioni « reumatiche », dall'altra anche la possibilità che questi germi ivi svolgano anche una loro azione patogena; in quanto gli streptococchi ivi rimangono attivi e vitali (è noto invece che è difficile coltivare i gonococchi dall'essudato di artriti gonococciche), se poi si possono ritrovare qualche volta anche nelle linfoghiandole viciniori. E che si possano svolgere fatti di iperergia tissulare e reazioni inerenti, è suggerito dal risultato di indagini sperimentali alle quali non possiamo a priori negare valore anche in rapporto alla patologia umana, e che hanno dimostrato come di fronte ad un'infezione generale o localizzata, più intense e più pronte siano le localizzazioni e le alterazioni, là ove una condizione abnorme, batterica o no, ha funzionato per così dire da centro di richiamo. Io ho osservato che è sufficiente uno stato di attivazione del sistema reticolo-istiocitario generale o sinoviale, per favorire, accentuare, rendere più precoci alterazioni sinoviali del tipo delle reazioni iperergiche (le quali non sono tuttavia specifiche) di fronte ad una localizzata (= specie di focus) infezione streptococcica. Dal che emerge anche un semplice lato dell'importanza, indubbiamente grande, che rappresentano fattori di carattere organismico sulle reazioni articolari di fronte ad un'infezione streptococcica, come pure forse di fronte ad altre infezioni: si ricordino a questo punto i concetti di Frontali sulla cosidetta « diatesi endoteliale ».

Ne viene, da questi richiami, che è cosa possibile il sovrapporsi di condizioni morbose strettamente legate alla patologia tonsillare in sedi di affezioni di diversa natura.

Comunque stiano le cose, i tessuti, già primitivamente ammalati per una causa o per un'altra, e che dànno segno di patimento ad ogni ripetersi di una flogosi tonsillare spontanea o in vario modo favorita, e lo dànno sempre maggiore colle successive recidive tonsillitiche, e in modo che esso tarda sempre più a dileguarsi, poco si curano se in essi la riacutizzazione dello stato flogistico sia stata indotta o attraverso meccanismo « specifico » o in maniera « aspecifica »; il risultato sarà fondamentalmente analogo, anche se diverso nella sua intima essenza, e cioè un aggravamento delle condizioni morbose locali; aggravamento che potrà farsi sempre più notevole col ripetersi delle flogosi, sia per riaccensioni in sito dei fatti primitivi e fondamentali (reazioni con l'aspetto di vere recidive?) sia anche per il possibile impiantarsi di fatti nuovi (infezione streptococcica? reazioni allergiche?). Sicchè in ultima analisi le condizioni anatomiche e funzionali risulteranno sempre più compromesse e a questa maggior compromissione avrà contribuito, direttamente o indirettamente, lo stato patologico delle tonsille.

Le ripetute flogosi tonsillari, colle loro reazioni anche in campo di affezioni non streptococciche e di tutt'altra natura, divengono pertanto responsabili di particolari stati morbosi dell'organismo, o del mantenimento e riacutizzazioni di fatti di cui non avevano rappresentato la causa prima.

I miglioramenti che talvolta si osservano dopo tonsillectomia anche in affezioni che dobbiamo per ora ritenere in sè e per sè non strettamente dipendenti da una tonsillopatia, potrebbero trovare una chiara spiegazione attraverso un'interpretazione di questo genere. La quale verrebbe in tal modo a costituire anche giustificazione all'indicazione di un intervento logico in quei

casi in cui l'osservazione clinica ci segnala l'esistenza di risentimenti morbosi a distanza del tipo di quelli ora presi in considerazione (reazioni a focolaio da recidive tonsillitiche spontanee, da massaggio tonsillare, ecc.). In questi casi, quale che sia l'intima natura delle forme sulla quale si intende beneficamente influire attraverso una tonsillectomia, vorrei dire che l'intervento non solo è logico, tanto è vero che talvolta è seguìto da miglioramenti che hanno pure la loro importanza, e la hanno certo per il malato, ma è anche doveroso; anzitutto perchè non sappiamo sino a qual punto queste reazioni e loro conseguenti risentimenti possano giungere, e poi perchè in tutto questo intricato problema non è ancora detta l'ultima parola.

A spiegazione di molti fatti che attendono la loro esatta interpretazione, io ho, tra l'altro, e come circoscritta ipotesi interpretativa, ammesso il concetto, che va preso nel senso suddetto, di « sovrapposizione morbosa ». Se ne fosse dimostrata la consistenza, esso potrebbe venire a colmare alcune lacune, a darci la spiegazione almeno in parte, di tante idee e di tanti fatti tra loro così contrastanti. Questa costruzione mi sembra abbia a suo favore alcuni elementi di ordine clinico, sperimentale, analogico; ma è manchevole di molti altri elementi, e specie di quelli di ordine anatomo-patologico. Rimane quindi una grande incertezza sul suo reale e concreto valore. Io l'ho esposta non fosse altro quale ipotesi di lavoro e perchè essa, alle conoscenze attuali, mi sembra abbastanza soddisfacente.

CONCLUSIONI E RIASSUNTO.

Basandomi su una abbastanza larga casistica clinica (oltre 150 casi, di cui un centinaio tonsillectomizzati) ho preso in considerazione da un punto di vista puramente clinico alcuni lati del complesso problema relativo ai rapporti tra tonsillopatie e malattie a distanza, mantenendomi entro i limiti di alcune forme che hanno stretta attinenza con le cosidette infezioni focali (alcune forme renali, articolari, cardiache).

Lo studio è stato impostato nel senso di analizzare le manifestazioni generali e specie a carico di alcuni organi (rene, articolazioni, cuore) che si accompagnano ad una tonsillite acuta (specie recidive tonsillitiche acute), di studiare il problema dell'importanza patogena, intesa in senso causale, di una tonsillite cronica, presente in soggetti affetti da svariate affezioni renali, articolari, ecc., specie attraverso l'analisi delle ripercussioni a carico degli organi malati che si osservano durante recidive tonsillitiche o per effetto del massaggio tonsillare; di seguire subito dopo e a distanza di tempo gli effetti della tonsillectomia.

I vari fatti osservati sono riportati abbastanza per esteso nei precedenti capitoli; le conclusioni che da essi si possono trarre sono fondamentalmente le seguenti:

1) Una tonsillite acuta può di per sè accompagnarsi a risentimenti morbosi articolari, renali e cardiaci, che tornano a ripetersi e ad accentuarsi colle successive recidive tonsillari, e che costituiscono quadri clinici malamente classificabili e di cui è malamente valutabile la successiva evoluzione.

2) Il meccanismo patogenetico di questi risentimenti non è chiaro: possono giocare la loro parte fattori tossici e batterici, e non è escluso l'intervento di fattori di iperergia tissulare nelle forme recidivanti.

Il problema del perchè questi risentimenti morbosi si svolgano in un individuo a carico di un organo, e in un altro individuo a carico di un altro organo, è ancora sospeso. Fattori individuali hanno probabilmente grande importanza: sono tuttavia difficilmente precisabili e ancor più difficilmente documentabili.

L'intervento di speciali organotropismi di germi e loro sostanze tossiche è assai suggestivo ed ha a suo favore, almeno in parte, anche notevoli contributi sperimentali.

3) Che l'organismo non sia indifferente alla natura anche streptococcica della tonsillite è documentato dal risultato, sia pur non frequentemente, positivo di emoculture in corso di tonsilliti (streptococchi) e dall'istituirsi di un certo grado di iperreattività dei tessuti cutanei a materiali antigeni streptococcici (positività di intradermoreazioni). È probabile che questa iperreattività non sia limitata ai soli tessuti cutanei, ma sia anche estesa ad altri tessuti.

4) Il giudizio dell'importanza patogena di una tonsillite cronica intesa quale fattore causale di malattia a distanza, è estremamente difficile, nel senso che non è documentabile se non attraverso il risultato della tonsillectomia, e anche ciò in pochi casi.

Tutti gli altri criteri non hanno valore assoluto.

5) I due criteri clinici fondamentali su cui sembrava potersi fondare un giudizio di momento causale di una tonsillite, e cioè: riacutizzazione dei processi morbosi a distanza in corso di recidiva tonsillitica spontanea, o per effetto del massaggio tonsillare (= test tonsillare), per quanto siano stati utilizzati in tal senso da molti autori, non hanno affatto un valore assoluto, ma solo, in alcuni casi, di presunzione.

6) L'analisi minuta di queste riacutizzazioni spontanee o provocate, consistenti in fenomeni complessi di reazioni cosidette a focolaio, permette di arrivare alla conclusione che queste reazioni riconoscono nella loro patogenesi l'intervento di fattori prevalentemente aspecifici, che possono trovare la spiegazione in nozioni oramai correnti di patologia generale e sperimentale. Analoga interpretazione è valevole per le reazioni a focolaio consecutive a tonsillectomia. Il loro meccanismo non è però sempre in ogni caso limitato all'intervento di questi fattori aspecifici, nel senso che possono complicarsi in vario modo meccanismi patogenetici diversi: fattori di allergia, azioni tossiche e batteriche prevalentemente streptococciche.

7) I risultati della tonsillectomia sono dei più diversi e permettono di giungere alla conclusione che esistono forme morbose articolari e renali sia ad andamento acuto che cronico, le quali con ogni verosimiglianza sono strettamente legate eziologicamente e patogeneticamente all'infezione tonsillare, reumatismi articolari acuti e cronici streptococcici focali da tenersi totalmente separati dalle banali artriti purulente streptococciche osservabili come localizzazioni secondarie in corso di sepsi streptococciche.

8) Allorchè la tonsillectomia è seguìta da pronti e notevoli miglioramenti in corso di reumatismo acuto (= infezione reumatica), di reumatismo cronico primario infettivo, di nefrite subacuta o cronica consecutiva a glomerulo-nefrite acuta, è assai probabile che l'intervento abbia agito favorevolmente su quella che potrebbe essere chiamata componente tonsillare sovrapposta alla malattia fondamentale.

9) Il concetto di sovrapposizione morbosa, intesa nel senso spiegato nei precedenti capitoli, sembra logico quando si vogliano tenere presenti le ripercussioni che con l'andar del tempo hanno sui tessuti primitivamente alterati per altra causa, le continue ripetizioni di reazioni a focolaio, pur nella loro essenza aspecifiche, dovute al processo morboso tonsillare. I tessuti che sono sede di queste reazioni vanno incontro ad un aggravamento delle loro condizioni patologiche indipendentemente dalla natura specifica o aspecifica di queste reazioni stesse. Un criterio di analogia con quanto si verifica per le reazioni a focolaio tubercolari che possono essere provocate in via specifica o aspecifica e che portano ad un aggravamento delle condizioni di partenza e sono spesso elemento per una spinta evolutiva del focolaio stesso, ci suggerisce anche in altri campi la presa in considerazione di tale possibilità. Questo concetto di sovrapposizione morbosa, per quanto per ora soltanto ipotetico, mentre è giustificato da dati di patologia come cosa possibile, trova a suo favore numerosi elementi clinici, e in molti casi i risultati della tonsillectomia, in altro modo assai difficilmente spiegabili o non spiegabili affatto.

10) Tutte queste osservazioni non rivestono affatto l'intimo problema etiologico di malattie quali il reumatismo articolare acuto (= infezione reumatica) e il reumatismo articolare cronico primario infettivo a eziologia tuttora ignota; e sono state tenute separate dal problema degli eventuali rapporti tra infezione streptococcica tonsillare e infezione reumatica, intesi nel senso che il virus reumatico abbia bisogno per provocare la malattia reumatica di una concomitante infezione streptococcica, il che, oltre essere cosa possibile dal punto di vista della patologia delle malattie da virus filtrabili, anche viene suggerito da recentissime ricerche; in queste osservazioni si è voluto piuttosto tener conto, dell'importanza della tonsillite in svariati campi morbosi, tonsillite, intesa come una specie di minimo denominatore comune capace di influenzare le caratteristiche cliniche di processi morbosi diversi.

BIBLIOGRAFIA.

I dati relativi agli Autori citati nel testo sono raccolti in gran parte in alcune mie precedenti pubblicazioni:

CHINI e LUSENA. *La patologia del reumatismo dal punto di vista dell'eziologia streptococcica e dell'infezione focale.* Policlinico, Sez. Prat., 1934.

CHINI. *Ricerche sperimentali di patologia articolare e sul reumatismo.* La ricerca scientifica, 1934.

ID. *La patologia sperimentale dell'artrite deformante.* Rassegna Clin. Scient. I. B. I., 1932.

ID. *Dati sperimentali relativi al problema dell'organotropismo elettivo degli streptococchi, ecc.* Boll. Ist. Sier. Mil., 1934.

ID. *Contributo allo studio delle granulomatosi streptococciche.* Lo Sperimentale, 1934.

CHINI e MAGRASSI. *Osservazioni su alcune reazioni immunitarie nei reumatici.* Policlinico, Sez. Med., 1935.

CHINI e CIANCARELLI. *Osservazioni sul « test tonsillare ».* Min. Med. (in corso di pubblicazione), 1936.

Per alcune questioni riguardanti le reazioni cardiache si veda:

CHINI. *L'alternanza del cuore.* Reale Accademia d'Italia, memorie della Classe di Scienze fis., mat. e nat., vol. VI, 1935.

DE ORCHI. *Osservazioni sulle reazioni consecutive a tonsillectomia. Indagini elettrocardiografiche.* Cuore e Circolazione, 1935.

I rimanenti dati si trovano in:

CORELLI. *Osservazioni cliniche sulle artrili e ricerche microscopiche e batteriologiche sull'essudato articolare nel reumatismo articolare acuto*. Rif. Med., 1934.

MUSSAFIA. *Osservazioni sulle reazioni consecutive a tonsillectomia. Modificazioni della velocità di sedimentazione*. Policlinico, Sez. Med., 1935.

LUSENA e CHINI. *Le infezioni focali*. Relazione al 39° Congresso della Soc. ital. di Med. int., Pavia, 1933.

BRUNETTI e MALAN. *Tonsilliti palatine e nefropatie*. Relazione al 24° Congresso della Soc. ital. di O.-R.-L., 1928.

BRUNETTI. *Tonsilliti e nefriti*. Boll. Sanit. delle Tre Venezie, 1934.

WORMS e LE MÉE. *Les foyers amygdaliens*. Chantenay, Parigi, 1931.

RIML e MOTLOCH. *Die internen Komplikationen der entzündlichen Tonsillen-erkrankugen und die Anzeige zur Tonsillektomie*. Dtsch. Arch. klin. Med., 177, 1934.

COBURN e PAULI. *Studies on the immune response of the rheumatic subject and its relationship to activity of the rheumatic process*. I-II-III. J. exp. Med., 62, 1935. — IV-V-VI. J. chin. Invest., 14, 1935.

SCHLESINGER, SIGNY e AMIES. *Aetiology of acute rheumatism. Experimental evidence of a virus as the causal agent*. Lancet, 1935.

ANDREI e RAVENNA. *Ulteriori ricerche sull'eziopatogenesi del reumatismo acuto e dell'endocardite sperimentale del coniglio*. Boll. Ist. Sier. Mil., 1935.

ALIERI. *Sulla batteriemia in corso di tonsillite acuta*. Comun. alla Accad. Lancisiana di Roma, febbr. 1936.

MICHELI e MARCOLONGO. *Le malattie dei reni*, in *Trattato di Medicina interna*, diretto da A. CECONI. Min. Med., II ediz., 1935.

FERRATA. *Le ematurie*. Relaz. al 36° Congr. Soc. it. Med. int., 1930.

TINTI. *Studi sulle nefriti*. I e II. Riv. Clin. Med., 1928.

II.

CLINICA MEDICA DELLA R. UNIVERSITÀ DI SIENA.
Direttore: Prof. E. GREPPI.

Sulla resistenza osmotica dei reticolociti.

Dott. STENIO DELEONARDI, aiuto.

Essendo argomento di piena attualità lo studio dei rapporti fra età del globulo rosso da una parte, resistenza osmotica e volume dall'altra, ci siamo proposti d'indagare il grado di resistenza dei reticolociti che, come sappiamo, sono considerati gli elementi più giovani fra i globuli a contenuto emoglobinico.

In linea di massima e nell'individuo normale — come è stato sostenuto dalla nostra scuola — i globuli massimo-resistenti dovrebbero rappresentare fra i vari globuli maturi circolanti gli elementi più giovani: questo in relazione alla loro maggiore integrità strutturale e di conseguenza anche vitale e funzionale.

Questo in opposizione al globulo minimo resistente, più compromesso nella sua struttura fisica e perciò presumibilmente giunto al termine della sua funzione vitale, che è come dire al momento dell'emolisi.

Già Hamburger del resto pensava che da una curva di resistenza si potesse stabilire, sia pure con larga possibilità di errore, le percentuali di globuli giovani e di globuli vecchi presenti nel sangue.

Della stessa opinione è il Lauda (1), il quale a sostegno di questa sua tesi cita gli studi di Bauer e Aschner, che poterono dimostrare che i globuli rossi nucleati sono più resistenti degli altri, dato che essi sono molto numerosi nelle provette a concentrazione più bassa nella determinazione della resistenza osmotica con il metodo di Hamburger.

Gli studi finora compiuti sulla resistenza osmotica dei reticolociti sono scars e contraddittori, e si basano su tecniche difettose.

Paolazzi (2) nel 1932 propose allo scopo un metodo molto semplice e pratico: le sue osservazioni però si limitarono ad un unico caso, dove egli osservò che i reticolociti facevano parte delle cellule a resistenza massima.

Del tutto recentemente (aprile 1936) Daland e Zetzel (3) propongono un metodo molto indaginoso per la determinazione della resistenza osmotica dei reticolociti e sulla scorta considerevole di 100 casi studiati vengono alla conclusione che i reticolociti in alcuni individui, indipendentemente dalla malattia da essi presentata, sono più resistenti, in altri egualmente ed in altri ancora meno resistenti degli altri globuli formanti la massa totale del sangue circolante.

Criteri e metodi di ricerca.

Nelle nostre ricerche ci siamo serviti del metodo proposto da Paolazzi. Esso consiste essenzialmente nel conteggio seriato dei globuli in camera di Buerker, secondo Simmel; alle singole soluzioni viene però aggiunto il Brillant-Cresylblau onde mettere in evidenza la sostanza granulo-filamentosa dei reticolociti e potere così distinguerli dagli altri globuli. (Per dettagli vedere lavoro originale in *Minerva Med.*, 1932).

I prelievi vennero fatti con le soluzioni 1-0,7-0,6-0,5-0,4 e si contarono ogni volta sia i reticolociti che gli altri globuli, in modo da poter confrontare fra loro volta per volta le percentuali di globuli e di reticolociti distrutte nelle singole soluzioni, il che rappresenta un vantaggio non indifferente del metodo.

Dobbiamo qui ricordare che coll'aggiunta del Brillant-Kresylblau alle singole soluzioni di Simmel, la curva della resistenza osmotica dei globuli rossi viene profondamente modificata, nel senso che la presenza del colloide protettore favorisce l'emolisi dei singoli globuli: con questo metodo perciò la resistenza globale dei globuli risulta diminuita e le cifre ottenute non possono essere in nessun modo paragonate a quelle ottenute col comune metodo di Simmel.

Per le nostre ricerche ci siamo serviti di tre pazienti che presentavano una reticolocitosi elevata (un caso di anemia perniciosa e due di anemia secondaria); per gli altri conteggi siamo ricorsi ai ratti e conigli, presentando questi animali anche in condizioni normali una reticolocitosi elevata.

I risultati ottenuti sono riportati nella tabella e nelle grafiche che seguono.

Dando uno sguardo d'insieme a questi nostri risultati due sono i fatti principali che da essi emergono:

1) La resistenza osmotica dei reticolociti in confronto a quella offerta

(1) Ergebn. der. inn. Med. ü. Kinderh., vol. 34, 1928.
(2) Minerva Medica, N. 35, 1932.
(3) Amer. Jour. of the med. Scienc., vol. 191, 1936.

Soluz.		Numero		% d'emolisi parziale		% d emolisi totale		% di cellule rimaste	
		Retic.	Gl. R.	Retic.	Gl. R.	Retic.	Gl. R.	Ret c.	Gl. R.
Caso 1°	1	39000	2,730,000	—	—	—	—	100	100
	0,7	36000	1,525,000	7,7	40	—	—	92,3	60
	0,6	35000	1,100,000	2,6	16,6	10,3	56,6	89,7	43,4
	0,5	4000	63,000	79,5	40,9	89,8	97,5	10,2	2,5
	0,4	—	—	10,2	2,5	100	100	—	—
Caso 2°	1	33000	2,050,000	—	—	—	—	100	100
	0,7	29000	1,380,000	12,2	32,7	—	—	87,8	67,3
	0,6	19000	720,000	30,3	32,2	42,5	64,9	57,5	35,1
	0,5	14000	340,000	15,1	18,6	57,3	83,5	42,4	16,5
	0,4	13000	60,000	3,1	13,6	60,7	97,1	39,3	2,9
Caso 3°	1	39000	2,100,000	—	—	—	—	100	100
	0,7	38000	950,000	2,6	54,8	—	—	97	54,8
	0,5	26000	58,000	30,8	42,5	33,4	97,3	66,6	2,7
	0,4	3000	—	59	2,7	92,4	100	7,6	—
Caso 4°	1	218000	7,550,000	—	—	—	—	100	100
	0,7	208000	5,180,000	4,6	31,4	—	—	95,4	68,6
	0,6	120000	1,600, 00	40,4	40,4	45	78,8	55	21,2
	0.5	109000	390,000	5	16,1	50	94,9	50	5,2
	0,4	45000	134,000	30	3,4	80	98,3	20	1,7
Caso 5°	1	62000	5,540,000	—	—	—	—	100	100
	0,7	60000	3,770,000	3,2	25,2	—	—	96,8	74,8
	0,6	26000	930,000	54,8	56,4	58	81,6	42	18,4
	0,5	5000	30,000	19,1	7,8	77,1	99,4	22,9	0,6
	0,4	—	—	22,9	0,6	100	100	—	—
Caso 6°	1	52000	5,200,000	—	—	—	—	100	100
	0,7	50000	4,470,000	3,9	14,1	—	—	96,1	85,9
	0,6	24000	1,790,000	50,1	51,1	54	63,6	46	34,4
	0,5	14000	169,050	19	31,2	73	96,8	27	3,2
	0,4	—	—	27	3,2	100	100	—	—

dagli altri globuli è nell'insieme più elevata, in quanto la percentuale di queste cellule presente nelle soluzioni a concentrazione più bassa (0,6-0,4) è nettamente superiore a quella trovata per gli altri globuli.

2) I reticolociti stessi non presentano tutti il medesimo grado di resistenza, ma anche essi, come gli altri globuli, dimostrano una curva di resistenza nella quale pur prevalendo i massimo-resistenti si notano anche elementi a resistenza minima e media.

In linea di massima resta perciò provato che i reticolociti sono elementi a resistenza massima, almeno nella loro grande maggioranza; questo fatto perciò — lasciando a parte la discussa relazione con il volume — c'induce ancora nell'idea che nell'insieme di tutta la massa globulare gli elementi più resistenti corrispondono realmente alle cellule più giovani.

Nella determinazione della resistenza osmotica coi comuni metodi in uso i reticolociti sarebbero perciò in gran parte compresi fra globuli massimo-resistenti, ma data la esiguità del loro numero non possono certamente influire sul comportamento della resistenza della massa totale dei globuli: accanto ad essi esistono altri globuli a resistenza massima, che si differenzierebbero

da essi non solo per mancanza della sostanza granulo-filamentosa ma anche, come Pona (4) ha dimostrato, per il loro minor volume. Questi sono i microciti massimo-resistenti che a differenza dei reticolociti devono essere considerati come elementi giunti a maturità completa.

La presenza in circolo di reticolociti a resistenza scalarmente decrescente (massimo, medio e minimo-resistenti) ci permette di fare un'altra considerazione di un certo interesse. Possiamo chiederci cioè, se il reticolocito una

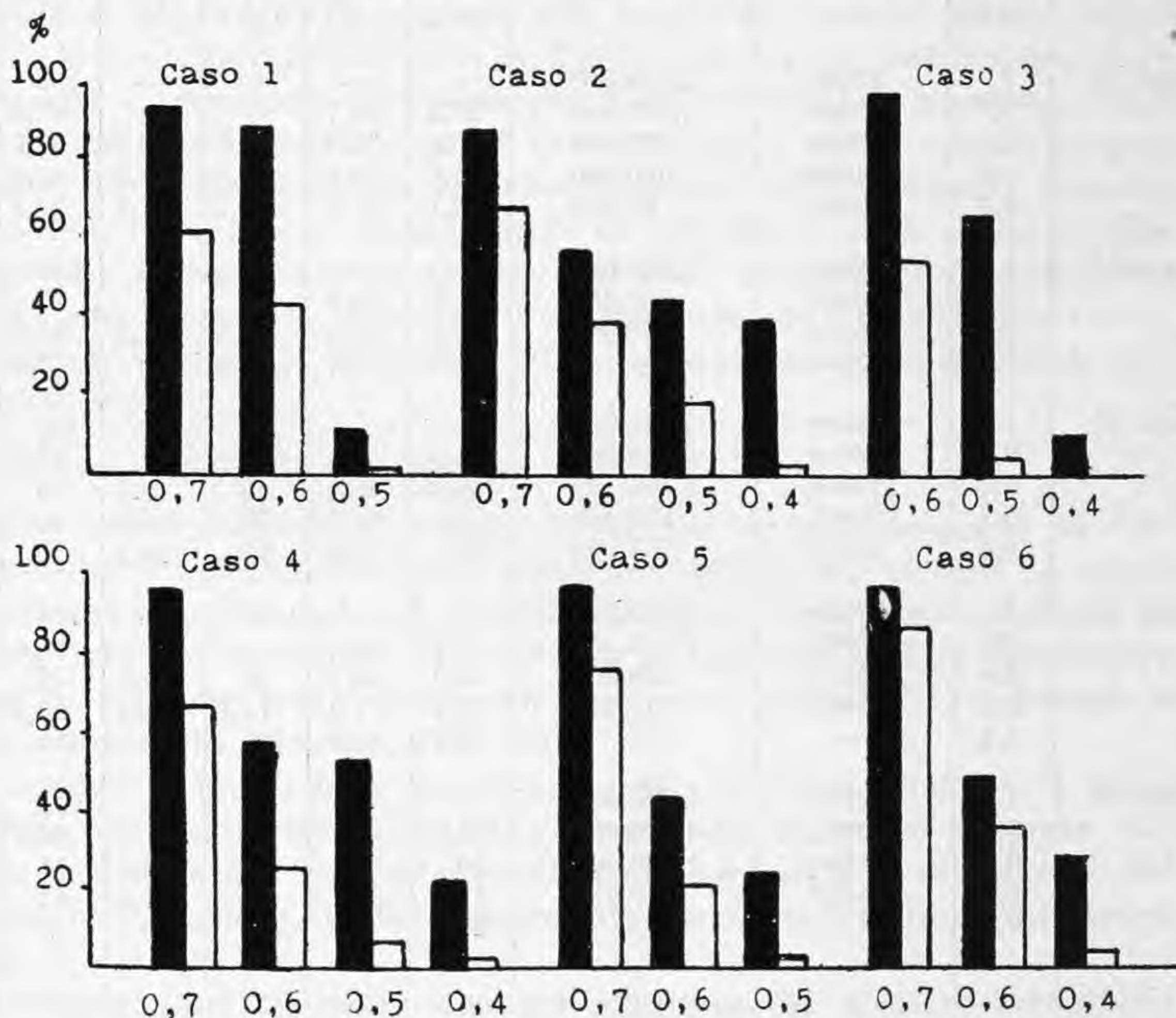



FIG. 1. — Percentuali di globuli e reticolociti rimasti nelle singole soluzioni di Simmel. Le colonne nere rappresentano i reticolociti, le bianche i globuli rossi.

volta passato in circolo mantenga la sua individualità fino alla distruzione od invece sia ancora capace di evolvere verso il globulo maturo perfetto.

In base al contegno delle resistenze, noi propendiamo per la prima ipotesi: il reticolocito cioè, quando abbandona il midollo suo ambiente normale di maturazione, perderebbe la capacità di espellere la sostanza granulo-filamentosa e di trasformarsi in globulo rosso maturo.

Naturalmente a lungo andare nella sua continua migrazione attraverso i vari distretti del circolo finirebbe col risentire l'effetto lesivo sia dei vari fattori emolizzanti — specialmente l'azione extracellulare o di contatto da parte degli elementi istiocitari in genere e di quelli della polpa splenica in particolare — sia dell'invecchiamento spontaneo: gli uni e gli altri fattori un po' alla volta intaccherebbero la integrità strutturale della cellula provocando dapprima una diminuzione della sua resistenza ed in fine la sua di-

(4) Haematologica, 17, 1936.

struzione, rispettando però fino all'ultimo la sua individualità morfologica di reticolocito.

La cosa, sia pur ragionando col senno di poi, non deve meravigliare: difatti il reticolocito rappresenta, per quanto all'ultimo stadio, ancora un elemento immaturo della serie rossa ed è probabile che questi elementi, una volta passati in circolo, perdano la possibilità di evolvere ulteriormente.

Il termine quindi di elemento giovane per una cellula immatura immessa in circolo, quale il reticolocito, sarebbe improprio, perchè cellule simili, se anche « giovani » al momento in cui abbandonano il midollo per passare in circolo, col permanere in questo finirebbero per *invecchiare* come tutti gli altri globuli: sarebbe perciò più esatto parlare di elemento immaturo.

I reticolociti rappresentano dunque, in mezzo a tutti gli altri globuli, una « popolazione » ben definita morfologicamente e non suscettibile di ulteriori modificazioni in senso evolutivo durante il loro soggiorno nel circolo periferico.

Dalle nostre ricerche un altro fatto risulta evidente e che cioè anche i reticolociti, come gli altri globuli, possono presentare dei mutamenti di resistenza in più o in meno a seconda delle condizioni anormali, alle quali, almeno nell'uomo, è legata la loro presenza in circolo.

Se noi infatti nei tre individui studiati, prendiamo in considerazione le varie percentuali di emolisi nelle varie soluzioni e le confrontiamo fra loro, vediamo che fra di esse non esiste benchè la minima equivalenza, ma invece divergenze notevolissime.

Concordanza discreta notiamo invece nelle percentuali di emolisi nei due ultimi casi: infatti si tratta di due conigli in condizioni normali ed era perciò anche logico attendersi una certa concordanza di risultati. Nell'uomo invece la presenza in circolo dei reticolociti è già di per sè indice di un processo morboso in atto e per di più di processo morboso in cui la resistenza globulare è sempre notevolmente spostata dai suoi valori normali: una curva di resistenza dei reticolociti nell'individuo normale, almeno con questo nostro metodo, è impossibile data la notevole scarsità in circolo di questi elementi.

Questo non fa altro che confermare ancor più quanto sopra abbiamo detto riguardo l'individualità dei reticolociti.

RIASSUNTO.

L'A. ha stabilito il comportamento della resistenza osmotica dei reticolociti secondo il metodo di Paolazzi (conteggio seriato in camera di Buerker, in soluzioni ipotoniche scalarmente decrescenti, cui era stato aggiunto il Brillant-Kresylblau). Egli ha visto che i reticolociti sono nella maggior parte degli elementi a resistenza massima, tutavia anche essi come gli altri globuli dimostrano una curva di resistenza, nella quale pur prevalendo gli elementi massimoresistenti si notano elementi medio e minimoresistenti.

Per questo fatto l'autore conclude che i reticolociti in mezzo a tutti gli altri globuli rappresentano una « popolazione » ben definita morfologicamente e non suscettibile di ulteriori modificazioni durante la loro permanenza in circolo.

III.

R. Università degli Studi di Roma
Clinica delle Malattie Infettive e Contagiose.
Direttore: Prof. T. Pontano.

Considerazioni sulla cura del tetano con particolare riguardo al 'metodo Dufour,,

Studio statistico - critico - sperimentale.

Dott. Raffaello Liberti, aiuto medico degli Ospedali.

Il tetano facilmente prevenuto dalla profilassi serica si dimostra tuttora infermità grave ad alta mortalità, quando siasi manifestato. Le statistiche sono così eloquenti da rendere ben giusto il terrore di cui profani ed anche medici avvolgono tale malattia.

Rose dà una percentuale di mortalità dell'88 %, che discende appena al 52-50 % nei casi da ferita di vecchia data, altri autori inglesi 89-84 %, Leyden e Blumental 90-80%, Bruce 59 % nei casi ad incubazione inferiore ad una settimana e 15 % in quelli ad incubazione superiore, e Lecène 97 % nel tetano acuto, 50 % nel tetano cronico, 60 % nel tetano cefalico e 50 % nel tetano localizzato precoce, e Bazy 65 %.

Le statistiche belliche poi danno il 90 % per l'armata tedesca del 1820 e il 70 %, ancora per la tedesca nel primo periodo della guerra europea, e l'84-81 % per la francese. Silvestrini infine, pur riferendo che l'adozione della sieroterapia ha ridotto la mortaltà dall'84 % al 47 % riporta pur sempre una cifra impressionante, che dimostra che il tetano se è una malattia a scarsa morbilità è però tuttora fra le infermità ad altissima mortalità. Abbiamo perciò esaminato lo schedario dei casi, che sono stati curati nel nostro reparto dal 1922 ad oggi: lavoro già compiuto dal collega A. Fabris sui casi ricoverati fino al 1928 riferendone allora una mortalità del 55,7 %. Abbiamo così rilevato i dati seguenti:

Anno	Casi	Morti	Guariti	Mortalità %
Anno 1922:	Casi 1	Morti 1	Guariti 0	Mortalità % 100
» 1923:	» 5	» 4	» 0	» 80
» 1924:	» 7	» 4	» 3	» 58
» 1925:	» 10	» 7	» 3	» 70
» 1926:	» 15	» 6	» 9	» 40
» 1927:	» 11	» 4	» 7	» 36
» 1928:	» 10	» 8	» 2	» 80
» 1929:	» 5	» 1	» 4	» 20
» 1930:	» 8	» 5	» 3	» 62
» 1931:	» 13	» 6	» 7	» 47
» 1932:	» 6	» 5	» 1	» 83
» 1933:	» 18	» 9	» 9	» 50
» 1934:	» 20	» 5	» 15	» 25
» 1935:	» 14	» 8	» 6	» 57

Da cui risulta che la mortalità annua per tetano ha oscillato fra il 20 % e l'83 % dando, su un totale di 143 casi, una media del 51 %, abbastanza confortante rispetto ad altre statistiche straniere, ma pur sempre desolante.

Tutti i casi sono stati curati con siero antitetanico iniettato appena i p. giungevano in reparto ora seguendo la via intramuscolare ed edemizzando i tessuti a monte della ferita con siero sciolto in soluzione fisiologica (1:4), ora la endovenosa, ora la endorachidea, ora la sottoccipitale, ora associando le varie vie fra di loro e con quantità di rado modeste (cc. 20-30-50) più spesso notevoli di cc. 100-150 pro die, fino ad un totale di cc. 500-600-700.

A tale terapia così detta causale abbiamo costantemente associato la terapia sintomatica con lo scopo di deprimere la reattività dei centri nervosi e di attenuare altresì la violenza e la frequenza delle crisi spastiche. Abbiamo così somministrato sempre bromuro e cloralio (anag. 4-6 per os pro die) e morfina (1 ctg. per cutem pro die) avendo i seguenti risultati:

Casi trattati con siero per via intramuscolare n. 79: guariti 49, morti 30, di cui due per broncopolmonite.

Casi trattati per via endovenosa n. 1, guariti 1.

Casi trattati per via endovenosa ed intramuscolare n. 6: morti 6, di cui uno per broncopolmonite.

Casi trattati per via endorachidea ed intramuscolare n. 14: guariti 5, morti 9, di cui uno per broncopolmonite.

Casi trattati per via sottoccipitale ed intramuscolare n. 4: guariti quattro.

Casi trattati per via endorachidea, endovenosa ed intramuscolare n. 3: guariti 1, morti due.

Dall'insieme di questi dati risulta che il siero non ha impedito il decesso in casi 45,8 % e le vie adoperate si sono pressochè equivalse per efficacia, quando si escluda, per scarsezza di casi trattati, la via combinata sottoccipitale-intramuscolare, che appare vergine di mortalità. Inefficacia del siero adunque che conferma quanto era noto perfino a Roux e Vaillard, che affermavano, già al principio del secolo, che « usato come curativo esso nulla può per il tetano grave perchè il legame fra tossina e corpo cellulare è così intimo che la antitossina non può agire ».

Non abbiamo trascurato di associare alla sieroterapia in un certo numero di casi i dettami del « metodo Dufour » cioè della narcosi profonda, prolungata per almeno mezz'ora e ripetuta.

In tal caso i risultati sono stati i seguenti:

Casi trattati con narcosi eterea e siero intramuscolare n. 5: guariti 2, morti 3, di cui 2 per broncopolmonite.

Casi trattati con narcosi eterea e siero per via sottoccipitale n. 7: morti 7, di cui 2 per broncopolmonite.

Casi trattati con narcosi eterea e siero per via sottoccipitale e intramuscolare n. 3: guariti 1, morti due, di cui uno per broncopolmonite.

Casi trattati con narcosi cloroformica e siero intramuscolare n. 7, guariti 5, morti due.

Casi trattati con narcosi cloroformica e siero sottoccipitale n. 1: guariti uno.

Casi trattati con narcosi cloroformica e siero sottoccipitale ed intramuscolare n. 5: guariti uno, morti 4.

Cioè su 28 casi trattati, si è avuta una mortalità del 50 %, più alta cioè di quella dei casi non narcotizzati e quel che più conta è che il 35,6 % di tali casi è venuto a morte per complicanza broncopolmonare contro l'8 % della precedente statistica dei p. non narcotizzati. E tale percentuale cresce ancor più quando si nota che essa è da riferirsi esclusivamente ai casi trattati con etere nei quali tale complicanza si verifica nella percentuale del 41,66 % dei decessi.

Questi dati poco incoraggianti nei riguardi del metodo della narcosi associata alla sieroterapia mi ha indotto a ricercare le fonti, le basi e i risultati altrui di tale metodo.

Ad esso erano ricorsi per primi Martin e Darré nel 1914 e Bazy durante la guerra, ma, ciò nonostante, trae origine dalla comunicazione che Dufour unitamente a Duhamel fece il 20-III-1925 alla Société médicale des hôpitaux de Paris. Tali autori in un p. 23enne, trattato largamente con la sieroterapia sottocutanea (cc. 520 in 10 giorni) notarono improvvisamente al XIV giorno tale aggravamento da far temere la morte da un momento all'altro. Decisero allora di ricorrere alla sieroterapia intrarachidea, ma la puntura lombare e conseguente iniezione intrarachidea di cc. 40 di siero non fu possibile che sotto narcosi cloroformica.

L'aver notato, con loro grande sorpresa, che il quadro morboso era l'indomani sì totalmente trasformato, da far considerare il p. pressochè guarito indusse gli autori ad emettere l'ipotesi che « il cloroformio agendo sulle cellule nervose le avesse rese più permeabili al siero, che in tal modo avrebbe potuto agire sulla tossina legata alle cellule stesse ».

E su tale guida nell'agosto 1925 Millous nell'Indocina trovandosi alle prese con un p. che, benchè trattato con siero, presentava una persistenza di contratture, intervenne colle cloroformizzazioni e un'altra forte dose di siero raggiungendo la guarigione completa.

Ed ancora ad un anno dalla prima comunicazione dell'agosto 1926 Dufour in collaborazione con Vidiez e Castéran riferisce di un tetano scoppiato a dieci giorni di distanza da una piaga della mano, trattato il primo giorno colla iniezione intrarachidea di cc. 10 di siero, il II giorno colla iniezione intrarachidea di cc. 15 di siero associata alla narcosi cloroformica, in cui si manifesta dal dì successivo quel progressivo miglioramento che porta alla guarigione. Trionfi quindi di questo metodo « Dufour », cui altre adesioni non mancarono negli anni successivi.

Nel 1926 Ravina riferisce ancora sul grave caso di tetano di un giovane di 26 anni, trattato con sieroterapia intrarachidea eseguita sotto ripetute cloroformizzazioni, dopo ognuna delle quali si rende manifesto un miglioramento tale e progressivo da indurre la guarigione in quindici giorni. E nel 1927 Archambaud e Friedmann riuscendo a guarire con narcosi biquotidiane e siero iniettato per via endovenosa, intrarachidea e intramuscolare nella quantità totale di cc. 1420, una bimba di 12 anni con tetano a incubazione brevissima di soli tre giorni e venuto a cura solo in V giornata in stato sì grave da considerare imminente la morte per asfissia, si lodano della cloroformizzazione di cui così enumerano i vantaggi:

1) rende possibile la puntura lombare;

2) permete la respirazione interrompendo gli accessi parossistici e diminuendoli per numero e per violenza;

3) rende meno tenace l'unione fra cellula nervosa e tossina tetanica, rendendola libera e quindi in condizione di poter essere aggredita dal siero.

Ed ancora nel 1931 Clavel insiste alla Société des sciences médic. de Lyon, a proposito del trattamento del tetano, sulla azione rapida del siero iniettato per via sottocutanea, endovenosa, perinervosa, ma « sotto anestesia ».

E nello stesso anno Villaret, Huguenau, Wallic e Bernal riferiscono su di un altro caso di tetano, che trattato solo al VI giorno con sieroterapia intensiva, ciò nonostante presentò minacciosi segni bulbari al X, che vennero interrotti con la narcosi cloroformica, determinando la guarigione.

E in pari data Guillain e de Séze attribuiscono la guarigione di un grave tetano generalizzato da puntura di chiodo a incubazione brevissima di 24 ore sopra tutto alla iniezione di un totale di cc. 1,680 di siero unito a cloroformizzazioni quotidiane per quattro giorni e per la durata di un'ora al dì.

E infine, sempre nella stessa epoca, Coste, riferendo su 28 casi di tetano dice che i sette trattati col metodo Dufour hanno avuto solo un decesso, così come i sette trattati con la sola sieroterapia, che hanno avuto guariti i sei casi con forme di tetano parziale e morto quello con tetano generalizzato, mentre che degli otto trattati con siero e somnifen ben sei sono morti mostrandosi l'associazione terapeutica siero-somnifen infinitamente inferiore a quella siero-cloroformica. E deduce da ciò la superiorità dei solventi dei lipoidi nervosi, quando questi possano essere bene impregnati nei centri mediante narcosi che si prolunghino per 30' ed anche più.

Conclusioni del campo pratico, che trovano conferma nelle esperienze di laboratorio eseguite da R. Le Clerc nella clinica delle malattie infettive del prof. Tessier e riferite il 22-VI-1929. Questo autore invano tentò di riprodurre il tetano in cavie, in cui inoculava miscele di 10 dosi letali minime di tossina + g. 1 di cervello + cc. 1 di soluzione fisiologica riuscendovi invece quando, sottoposte tali miscele rispettivamente all'azione di sei goccie di etere o otto di cloroformio o sei di cloruro di etile, ne decantava il liquido soprastante per inocularlo nella cavia.

Critiche a tale metodo però non mancarono e ad esse non sfuggì neppure il primissimo caso di Dufour. Secondo Martin si trattò in questa circostanza di un errore di valutazione in quanto si attribuì al cloroformio la guarigione di una ripresa tetanica che altro non fu se non una fugace accentuazione di sintomi dovuta allo scoppio della malattia da siero.

E ancora nel 1931 sempre in Francia L. Langeron sulla scorta di casi personali riferisce come il metodo della sieroterapia associata alla anestesia generale potesse essere inefficace malgrado la precocità di applicazione.

Le nostre statistiche portano altro contributo a tale critica mostrando come il metodo della narcosi non migliori le percentuali di mortalità ed anzi debba essere applicato con opportuna parsimonia quando si consideri quanta parte abbia nel determinismo di una maggiore frequenza di complicazioni polmonari.

Dati sfavorevoli che rendono giustamente titubanti a credere che l'etere e il cloroformio siano mezzi adatti a staccare la tossina dalle cellule nervose onde renderla capace di essere aggredita dal siero terapeutico.

A tale scopo abbiamo ricercato nel liquor e nel sangue dell'uomo tetanico non sierizzato e sottoposto all'azione prolungata dei narcotici (etere e cloroformio) la presenza della tossina così detta mobilizzata dai centri nervosi.

Perciò dopo aver controllato che il liquor e il siero di sangue di tetanico non sierizzato anche se inoculato nella cavia del peso approssimativo di g. 330 rispettivamente nelle quantità massime di cc. 15 e cc. 5 non producono alcun sintomo di tetano, presentandosi così privi anche di traccie di tossina, abbiamo ripetute le esperienze con liquor e sangue estratti da p. tetanici, non sierizzati, subito dopo averli sottoposti a narcosi cloroformica o eterea prolungata per almeno 30' e dopo aver leso in taluni di essi la barriera meningea mediante precedente iniezione intrarachidea di soluzione urotropinica o salina sterile.

Eccone i risultati:

CASO I. — 26-II-1935. M. Paolo. Tetanico in 2ª giornata, viene sottoposto a narcosi eterea per 90' e subito dopo si estrae sangue e liquor, che si iniettano in:

1ª Cavia di g. 350 + cc. 3 liquor
2ª » » g. 350 + cc. 7 »
3ª » » g. 350 + cc. 5 »

CASO II. — 3-III-1935. V. Domenico, Tetanico in 1ª giornata, viene sottoposto a narcosi eterea di 30' e quindi si estrae sangue e liquor che si iniettano in:

1° Ratto di g. 175 + cc. 4 liquor
2° » » g. 200 + cc. 6 »
3° » » g. 185 + cc. 5 siero di sangue

CASO III. — 28-V-1935. T. Luciano. Tetanico in 4ª giornata, viene sottoposto a una prima narcosi eterea di 30' e quindi si estrae liquor che si inietta in:

1° Topolino di g. 20 + cc. 2 liquor

29-V-1935. Sottoposto a una seconda narcosi eterea, cui segue estrazione di sangue e liquor coi segni di una meningite asettica da iniezione intrarachidea di NaCl al 2,5 % eseguita il dì precedente.

Si iniettano:

2° Topolino di g. 20 + cc. 2 liquor
3° » » g. 20 + cc. 2,5 siero di sangue
4° » » g. 285 + cc. 14 liquor

CASO IV. — 27-VI-1935. G. Teodorico. Tetanico in 2ª giornata, viene sottoposto a narcosi cloroformica di 30' indi si estrae sangue e liquor che si iniettano in:

5ª Cavia di g. 365 + cc. 4 siero di sangue
6ª » » g. 400 + cc. 10 liquor

28-VI-1935. Si esegue seconda narcosi cloroformica di 30' e nuova estrazione di sangue e liquor con i segni di meningite asettica provocata da iniezione intrarachidea di NaCl al 2,5 % eseguita il dì precedente. Si iniettano in:

7ª Cavia di g. 430 + cc 17 liquor
8ª » » g. 440 + cc. 5 siero di sangue

CASO V. — 22-VII-1935. P. Arnaldo. Tetanico in 2ª giornata si cloroformizza per 30' indi si estrae sangue e liquor che si iniettano in:

9ª Cavia di g. 300 + cc. 5 siero di sangue
10ª » » g. 317 + cc. 10 liquor

23-VII-1935. Si esegue seconda narcosi cloroformica di 30' e nuova estrazione di sangue e liquor coi segni di una meningite asettica da iniezione intrarachidea di NaCl 2,5 % eseguita il dì precedente e si iniettano in:

11ª Cavia di g. 350 + cc. 4 siero di sangue
12ª » » g. 360 + cc. 14 liquor

Caso VI. — 8-VIII-1935. F. Elisa. Tetanica in 2ª giornata, si cloriformizza per 30' e si estrae sangue e liquor, che si iniettano in:

13ª Cavia di g. 330 + cc. 12 liquor
14ª » » g. 340 + cc. 5 siero di sangue

9-VIII-1935. Si esegue seconda narcosi cloroformica di 30', dopo di che si estrae sangue e liquor coi segni di una meningite asettica da iniezione intrarachidea di NaCl 2,5 % eseguita il dì precedente, e si iniettano in:

15ª Cavia di g. 320 + cc. 10 liquor
16ª » » g. 340 + cc. 5 siero di sangue

Caso VII. — 26-VIII-1935. B. Bruno. Tetanico in 2ª giornata, si cloroformizza per 30', dopo di che si estrae liquor con i segni di meningite asettica da iniezione intrarachidea di urotropina al 40 % eseguita il dì precedente e si inietta in:

17ª Cavia di g. 350 + cc. 10 liquor

Caso VIII. — 2-IX-1936. S. Ferdinando. Tetanico in 3ª giornata, viene cloroformizzato per 30', indi si estrae liquor e sangue che si iniettano in:

18ª Cavia di g. 365 + cc 6 siero di sangue
19ª » » g. 365 + cc. 6 liquor

3-IX-1935. Dopo seconda narcosi cloroformica di 30', si estrae liquor coi segni di una meningite asettica da iniezione intrarachidea di NaCl al 5 % eseguita il dì precedente e si inietta in:

20ª Cavia di g. 385 + cc. 15 liquor

Caso IX. — 18-IX-1935. D. Aristide. Tetanico in IV giornata, viene cloroformizzato per 30' e quindi si estrae sangue e liquor, con i segni di una meningite asettica da iniezione intrarachidea di NaCl al 5 % eseguita il dì precedente, che si iniettano in:

21ª Cavia di g. 330 + cc. 15 siero di sangue
22ª » » g. 330 + cc. 15 liquor

In totale N. 3 ratti, N. 3 topolini, N. 22 cavie iniettate parte con siero di sangue, parte con liquor, che non hanno presentato il più piccolo sintomo di tetano in osservazioni, che si sono prolungate anche per quindici giorni, e che negano quindi che l'etere e il cloroformio da soli o associati a lesione della barriera meningea possano mobilizzare la tossina tetanica fissata nei centri nervosi.

Non contenti di tale risultato nell'uomo infermo abbiamo voluto confortarlo con la ricerca sperimentale che più si avvicinasse però, per l'eventuale scopo pratico, alla condizione dell'uomo malato di tetano.

A ta luopo (8-V-1935) abbiamo dapprima iniettato con 5 dosi letali minime N. 4 cavie del peso rispettivo di g. 340-370-380-390 e le abbiamo sacrificate rispettivamente dopo ore 1-14-18-20 dalla iniezione, raccogliendone il sangue, e poi separandone il siero. Con cc. 2 di questo, rispettivamente di ogni cavia, abbiamo iniettato quattro topolini bianchi di g. 20 ed invano abbiamo atteso il manifestarsi di sintomi tetanici che si verificavano invece entro 48 ore nelle cavie controllo delle precedenti sacrificate.

Stabilito quindi che in tale animale già dopo un'ora la tossina iniettata non è più rilevabile in circolo ed è già fissata in quei centri ove dopo 48 ore esploderà in maniera mortale la malattia, abbiamo iniettato altre tre cavie del peso rispettivo di g. 325-330-360 con cinque dosi letali minime. Dopo 48 ore essendo gli animali in preda a gravissimi sintomi tetanici sono stati il primo eterizzato, il secondo chelinizzato e il terzo cloroformizzato fino a morte. Ne-

gli ultimi aneliti sono stati sacrificati e raccoltone il sangue totale e poi da questo separato il siero se ne sono iniettati cc. 2 rispettivamente in tre topolini bianchi di g. 20 che anche con osservazione prolungata non hanno mai presentato segni tetanici.

Nel timore che la narcosi eseguita troppo rapidamente benchè avesse impregnato i centri nervosi al punto da causare la morte, non avesse avuto però il tempo di determinare la mobilizzazione della tossina abbiamo ripetuto l'esperienza.

Il 30-V-1935 abbiamo inoculato tre cavie del peso rispettivo g. 360-340-330 con cinque dosi letali minime. Dopo 24 ore a tetano nettamente conclamato, con grave opistotono, abbiamo sottoposto la prima cavia a narcosi cloroformica per 25', la seconda a narcosi eterea per 30', la terza a narcosi kelenica per 25' e quindi sempre in narcosi le abbiamo sacrificate, raccogliendone il sangue e separandone il siero, che in circa cc. 2 abbiamo inoculato in tre topolini del peso di g. 20, ma senza ottenere sintomo alcuno di tetano in osservazione quotidiana e prolungatissima. Abbiamo allora sezionato queste tre cavie estraendone tutta la massa cerebro-spinale, eseguendo le seguenti poltiglie:

A) della 1ª cavia g. 3,5 di sostanza nervosa
+ cc. 3,5 di soluzione fisiologica
+ goccie XXVIII di cloroformio.

B) della 3ª cavia g. 5 di sostanza nervosa
+ cc. 5 di soluzione fisiologica + goccie XXX di etere.

C) della 3ª cavia g. 3 di sostanza nervosa
+ cc. 3 di soluzione fisiologica + Kelene.

che abbiamo decantato dopo un'ora di contatto iniettando cc. 1,50 del decantato di ogni poltiglia rispettivamente in tre topolini di g. 20, senza ottenere anche in questo caso alcun sintomo di tetano, in osservazione prolungatissima.

Possiamo quindi dedurre che sia l'etere, che il cloroformio, che il Kelene, in vitro riconosciuti solventi lipoidei, non sono atti a strappare in vivo la tossina tetanica dal tessuto nervoso. Il campo sperimentale ci dimostra ancora che tale pretesa proprietà non si verifica neppure se la dose anestetica è mortale sia che la si faccia assumere rapidamente o lentamente nelle condizioni più simili a quelle della narcosi umana. Inoltre la tossina assunta dai centri nervosi per le vie naturali e in quantità tale da provocarvi la malattia tetano, non ne può essere più dissociata anche se noi prendiamo tale sostanza nervosa, la spappoliamo e la trattiamo anche per un'ora con dose adatta di etere o cloroformio o Kelene. A spiegare l'evidente contrasto fra le nostre esperienze e quelle di Le Clerc occorre assolutamente pensare, che vi siano differenze fondamentali fra l'unione in vitro della sostanza nervosa e la tossina e l'unione che si manifesta in vivo. E non è certo da escludere che questo « quid » che rende indissolubile e non svelabile la tossina legata in vivo alla sostanza nervosa sia appunto quello per originare il quale occorre un certo periodo o meglio quel dato periodo di incubazione, che intercorre fra l'iniezione della tossina e lo svolgersi dei primi sintomi di essa, quel periodo per cui si differenzia il modo di azione di questo veleno batterico dal modo di azione degli altri veleni chimici (vedi stricnina) come se precisamente questo

dovesse subire a contatto dei tessuti quella modificazione per cui assume il potere tetanizzante, come anche Courmont e Doyen vogliono.

Risultando quindi l'azione dell'etere e del cloroformio inadatta a separare dal tessuto nervoso la tossina, ben si comprende come mai le statistiche non subiscano variazioni radicali dalla applicazione di tali mezzi.

In che cosa possono allora essere utili? Unicamente a rendere possibile la puntura lombare e ad interrompere quegli accessi spastici parossistici, che costituiscono la causa più frequente, se non unica, di morte dei tetanici.

È ciò che noi abbiamo appunto fatto in alcuni casi, ma purtroppo ci è avvenuto più volte che dopo aver vegliato per ore e ore al letto del p. prolungandone la vita con la narcosi continuata, non appena questa veniva sospesa, per timore di danneggiare il p., una crisi immediata e violenta ne mozzava per asfissia la vita rendendo inutile il nostro sacrificio. La malattia riprendeva cioè al punto in cui la narcosi l'aveva interrotta.

I mezzi narcotici vanno quindi considerati fra i mezzi terapeutici sintomatici del tetano e vanno tenuti presenti insieme ai bromuri, al cloralio, all'oppio, alla morfina, al somnifen e al solfato di magnesio allo scopo di ridurre e di annullare la reattività esaltata del tetanico.

Al largo impiego dei narcotici infatti Rottenstein già nel 1905 riferiva la guarigione di taluni casi gravi.

È certo ancora al largo impiego di essi, se non al genio epidemico, che si deve attribuire se la Clinica Chirurgica di Gratz nel 1927 poteva notare su 45 tetani generalizzati solo 8 morti cioè una percentuale del 18 %.

In tale clinica infatti l'uso del siero intrarachideo, viene eseguito in narcosi eterea, cui si fa seguire un clistere di g. 3 di cloralio e dopo due ore un altro clistere di g. 30 di soluzione di solfato di magnesio al 20 % e dopo due ore una iniezione di centig. 1 o 2 di morfina: serie di trattamento, che viene ripetuta nella sua integrità dopo 4 ore di riposo in modo di somministrare nella giornata g. 9 di cloralio + g. 18 di solfato di magnesio + centig. 3 o 6 di morfina.

Tenendo infatti presente la suddetta più frequente causa di morte, questa potrebbe essere eliminata qualora si potesse tenere in narcosi quasi costante il p. per quei dati primi giorni, che si sanno essere i più gravi agli effetti della esistenza.

Ed è ciò che ha realizzato l'inglese L. Cole nel caso da lui testè pubblicato in *Lancet*. Egli è riuscito a salvare un gravissimo caso di tetano dei neonati tenendo il bimbo, abbondantemente sierizzato, per ben undici giorni sotto anestesia continua con avertina.

Metodo questo che in base alle nostre conclusioni merita tutta la più favorevole accoglienza e il più sereno ed obbiettivo controllo della pratica.

Roma, settembre 1935.

RIASSUNTO.

L'A. riferite talune statistiche sulla mortalità per tetano prende in considerazione la casistica dell'Isolamento del Policlinico di Roma nel periodo 1922-35. Commenta la mortalità ed esamina i metodi di cura praticati. Rileva la inefficacia della sieroterapia e del « metodo terapeutico di Dufour ». Me-

diante ricerche sperimentali sull'uomo e sulla cavia dà la dimostrazione scientifica dell'inefficacia di tale metodo, che conclude essere esclusivamente un metodo di cura sintomatico e non causale.

BIBLIOGRAFIA.

ARCHAMBAUD e FRIEDMANN. *Sur la sérothérapie curative du tétanos. A propos d'un cas de tétano grve guéri par le nouveau sérum purifié et curatif associé à la cloroformisation.* Presse médicale, 1927.
CAMUS I., GOURNAY I. I. *Tetanos*, in *Nouveau Traité de Médecine* di ROGER, etc.
CLAVEL CH. *A propos du traitement du tétanos généralisé.* Presse médicale, 1931.
COLE L. *The treatment of tetanus with continuous avertin anaesthesia.* The Lancet, 1935.
COSTE M. F. *Considération sur l'évolution clinique et la thérapeutique d'un cas de tétanos grave guéri.* Presse médicale, 1931.
DUFOUR H. e DUHAMEL. *Tetanos guéri; chloro-formisation et sérum antitétanique.* Ibid., 1925.
DUFOUR H., VIDIEZ, CASTERAN R. *Tetanos guéri par la sérothérapie antitétanique intrarachidienne associée à la chloroformisation.* Ibid., 1926.
FABRIS A. *Note cliniche e terapeutiche su 61 casi di tetano.* Policlinico, Sez. medica, 1929.
FERRIO L. *La diagnosi clinica.*
GUILLAIN G. e DE SEZE S. Presse médicale, 1931.
LANGERON L. *Sur le traitement du tétanos par la sérothérapie associée à l'anesthésie générale.* Ibid., 1931.
LECENE P. *Tetano*, in *Compendio di Patologia Chirurgica* di BEGOUIN etc.
LE CLERC R. Comp. Rend. Soc. Biol., 1929.
LIBERTI R. *Il liquor dei tetanici dal punto di vista chimico e immunitario.* Policlinico, Sez. medica, 1936.
MARTIN. Presse mélicale, 1925.
MILLONS. Ibid., 1925.
PONTANO T. *Le malattie infettive.*
RAVINA A. *Tétanos guéri après sérothérapie antitétanique intrarachidienne et chloroformisation.* Presse médicale, 1926.
ROTTENSTEIN. *Ein schwerer Fall von Tetanus.* Münchener med. Wochensch., 1905.
SILVESTRINI. *Tetano*, in *Medicina Interna* di A. CECONI.
STRUMPELL A. *Trattato di Patologia Speciale Medica.*
TSCHBULL M. Wiener Klin. Wochenschr., a. XL, n. 49, 1927.
VILLARET M., HUGUENAU, WALLICH R. e BERNAL. Presse médicale, 1931.
BARY L. Journal des Praticiens, 15-III-1919.
MARTIN e DARRÉ. Société médicale des Hôpitaux, 16-I-1914.

IV.

ISTITUTO DI ANATOMIA PATOLOGICA DEGLI OSPEDALI RIUNITI DI ROMA
diretto dal prof. A. NAZARI.

Stenosi congenita dell'esofago.

Prof. PAOLO MARICONDA.

La stenosi congenita dell'esofago è una forma rarissima come si afferma da tutti i trattatisti.

Il caso occorso nell'Ospedale di S. Spirito che ha rivelato incidentalmente all'autopsia una stenosi congenita esofagea credo sia degno di pubblicazione e per la rarità, come si è detto delle stenosi congenite e per i rapporti che intercedono fra questa forma morbosa congenita con l'accrescimento e con l'evoluzione dei tessuti embrionali.

Kauffmann nel suo trattato ricorda la stenosi congenita tra le rarità patologiche, tra le agenesie e le fistole esofago-tracheali. Ciechanoowski e Glinski hanno descritto le fistole tracheo-esofagee congenite dei bambini come vizi di conformazione e causa di stenosi mentre Sternberg e Lotz pensano che in questi casi si tratti di dutti escretori di glandole mucose trasformati in cisti e canali e forse anche di diverticoli dell'epitelio superficiale, si osserverebbe in bambini che sembrano ben conformati ma che vengono a morte o per inanizione o per sete o per mancanza d'ossigeno o per polmonite da aspirazione.

La stenosi congenita dell'esofago raramente è stata descritta nelle sue diverse forme. Sono da menzionare le forme congenite con membrana diaframmatica la quale provocò la stenosi nell'esofago. Essa stenosi in alcuni casi era localizzata alla metà superiore dell'esofago e precisamente all'altezza degli anelli tracheali superiori. Si tratterebbe secondo Anders di 9 casi in tutto in cui il lume esofageo era tutto o parzialmente ostruito per pliche della mucosa: in 6 casi la membrana si trovava nella parte superiore dell'esofago in altri 3 casi si trovava in vicinanza del cardias.

Vierson riferisce sopra altri casi del genere di cui 3 con stenosi congenita in cui si era ottenuta guarigione per sondaggio.

Schneider riferisce di due casi interpretati pure per stenosi congenita nella parte alta dell'esofago in cui si trovò una membrana diaframmatica con una apertura di due mm.; in un caso la stenosi era costituita di pliche alla parete anteriore a forma di valvola.

Schneider riferisce ancora di 15 casi simili dei quali in 5 casi sopra la stenosi c'era un diverticolo, in 3 altri casi esistevano delle altre anomalie: membrane o valvole.

Quest'autore interpreta tali formazioni come prodotto di proliferazione epiteliale che possono provocare l'atresia o la stenosi. Questa interpretazione secondo Lubarsch è molto discutibile.

Anders considera queste stenosi anche dipendenti da disturbi embriogenetici intervenuti durante l'accrescimento per un processo secondario epiteliale avvenuto durante la differenzazione del canale respiratorio.

Brenner riferisce di un giovane di 21 anno con una stenosi congenita costituita da una plica circolare nell'esofago alto e sotto di essa esisteva una fistola esofago-tracheale.

In casi di questo genere sarebbe difficilmente spiegabile la teoria dell'atresia epiteliale mentre è più verosimile individuare la causa in un disturbo durante l'accrescimento della parete divisoria tra esofago e vie respiratorie (Henke-Lubarsch).

Whipham e Fagge riferiscono su una stenosi che essi considerano come congenita in un bambino di 4 anni e mezzo la quale era situata a livello della biforcazione nei bronchi ed in cui un tratto lungo un centimetro era formato da tessuto fibroso.

Gli stessi autori in questo caso esprimono il dubbio che accanto alla anomalia congenita sia intervenuto un processo flogistico con esito in tessuto fibroso.

Nel caso che è oggetto di questa nota si tratta di una donna (S. G.) di anni 53 che entra in ospedale con diagnosi di tumore ipofisario con sindrome ipofisaria, che ha partorito regolarmente quattro volte ed una volta sola ha abortito. In menopausa a 46, me-

struata a 15 anni. Non ebbe mai malattie degne di nota, nel passato quando quattro anni or sono improvvisamente fu colpita da emiplegia sinistra e disfagia per i cibi solidi.

L'emiplegia si è risoluta spontaneamente in un anno circa e senza alcuna cura. Entra in ospedale perchè da diversi mesi è nell'impossibilità di lavorare per astenia, dimagramento, anoressia, tosse con espettorazione muco-purulenta non ematica.

L'alvo è stitico, la minzione è regolare. All'esame obbiettivo le condizioni generali di nutrizione e di sanguificazione sono tanto deperite da conferire al soggetto un aspetto marantico.

L'apparato respiratorio rivela al suo esame la poca espansività ispiratoria. Esiste cifosi dorsale a grande raggio. All'ascoltazione si odono ronchi e sibili sparsi su tutto l'ambito polmonare; l'esame dell'espettorato ha dato risultato negativo per il bacillo di Koch.

L'esame dell'apparato cardio-vascolare rivela il cuore al sesto spazio intercostale con battito cardiaco verso l'esterno dell'emiclaveare, con il primo tono alla punta forte con toni delle basi cupi e lontani.

L'apparato digerente rivela: lingua detersa, umida, tonsille leggermente atrofiche, faringe normale, dentatura deficiente, addome depresso, indolente alla palpazione, ma poco trattabile.

Fegato delimitabile alla percussione in alto alla sesta costola sull'emiclaveare, margine inferiore normale, milza non debordante.

L'esame delle urine ha dato: albumina presente nell'urine, zucchero assente, fosfati abbondanti, nulla di notevole nel sedimento osservato microscopicamente.

L'esame del sangue ha dato: azotemia 0,48 per mille.

La siero-diagnosi del Wassermann è riuscita negativa.

L'esame degli occhi ha dato: opacità cicatriziale corneale nell'occhio sinistro; nell'occhio destro esiste stafiloma posteriore.

L'esame del sistema nervoso non ha fatto rilevare altro che debolezza dei riflessi che sono però presenti.

Le pupille reagiscono normalmente.

L'esame radiografico del cranio ha fatto rilevare che le dimensioni della sella turcica sono presso a poco normali. Nell'interno di essa si nota un corpicciolo tondeggiante opaco.

La radiografia del torace ha fatto rilevare: velatura di entrambi i campi polmonari con fine marezzatura più evidente a destra.

All'apice destro si vede una calcificazione della grandezza di un centesimo. Alla base destra una zona di maggiore opacità in vicinanza ed al di sotto dell'interlinea lobare. All'emitorace sinistro calcificazione della grandezza di un pisello in pieno parenchima polmonare.

Marezzatura della regione sottoclavicolare più marcata che nelle altre regioni.

La paziente non ha avuto mai febbre. Sospettandosi un tumore dell'ipofisi viene trasferita nel reparto chirurgico dove è operata di trapanazione del cranio.

Muore dopo alcuni giorni di degenza in detto reparto.

All'autopsia si riscontra una ferita operatoria del cranio con lembo cutaneo-periosteo-osseo, suppurata e drenata. Meningo-encefalite purulenta per diffusione.

L'ipofisi è di volume normale.

Media atero-sclerosi-aortica e periferica.

Cuore grammi 200.

Aderenze pleuriche discrete bilaterali. Sclerosi apicale con focolaio necrotico caseo-fibroso-calcifico della grandezza di un cece nell'apice destro.

Bronco-polmonite e bronchite purulenta acuta alla base del polmone sinistro.

Fegato da stasi cordato.

Pancreas, milza normali.

Reni pallidi.

L'esame dell'esofago rivela una stenosi esofagea in corrispondenza del secondo e terzo anello tracheale con perimetro di mm. 7 sopra, di centimetri due al disotto. Il resto dell'esofago era perfettamente normale nel lume e nella struttura.

Fu praticato l'esame istopatologico dei vari organi che ha dato il seguente risultato:

Le sezioni trasverse complete dell'esofago in corrispondenza della stenosi non presentavano alterazioni di struttura degne di note nei vari strati della parete esofagea. L'epitelio piatto polistratificato della mucosa appariva normale. Il connettivo proprio della mucosa e il connettivo sottomucoso si presentavano leggermente ispessiti e meno laschi del normale. Normale era la parete muscolare dell'esofago. Nessuna traccia di pro-

cessi cicatriziali nè di formazioni di membrane o di formazioni valvolari. Glandola ipofisaria d'aspetto normale. Il lobo glandolare appariva ricco di cellule ossifile.

Fegato: lieve aumento del connettivo degli spazi triangolari.

Polmoni: Broncopolmonite acuta.

Dallo studio anatomico-patologico del caso si deve necessariamente concludere per una stenosi esofagea di natura congenita, stenosi determinata da disturbi dello sviluppo.

L'interesse del caso dal punto di vista anatomopatologico è dato in confronto degli altri casi descritti, dall'assenza, come si è rilevato, di valvole o di membrane o di altre alterazioni macro e microscopiche; clinicamente dall'assenza di disturbi che avessero attirato l'attenzione della paziente.

Il dato di fatto della disfagia comparsa negli ultimi tempi di vita della paziente può esser messo in rapporto con le condizioni generali marantiche determinate anche da fatti cerebrali come è rilevato dalla storia clinica tanto da far pensare ad una sindrome di Simmonds, mentre essa disfagia non era stata prima avvertita per l'elasticità dei tessuti del tratto esofageo stenosato che lasciava però passare il lobo alimentare.

RIASSUNTO.

L'A. dopo avere elencato i pochi casi esistenti nella letteratura di cui alcuni dubbi nella interpretazione, descrive il caso occorso alla sua osservazione, il quale è interessante non solo anatomicamente per l'assenza di valvole o di membrane o di altre alterazioni, ma anche dal punto di vista clinico.

BIBLIOGRAFIA.

HENKE-LUBARSCH. Trattato anatomia patologica.
KAUFFMANN. Tratt. di anat. patologica.
ASCHOFF. Ibid.
ANDERS (1). *Demonstration eines Haloacardius.* Verhandl. Dtsch. pathol. Ges., 1921, Bd. 18, S. 328.
SCHNEIDER WALTER. *Über Angeb. Speiferöhrenverengernungen.* Diss. Könisberg, 1900.
VINSON P. P. *Congenital strictures of the esofagus.* Journal of the American Med. Associat., 1923, vol. 80, p. 16.
WHIPMANN-FAGGE. A. *Cases of congenital stenosis of the lower and of the aesophagus, with remarks.* Lancet, 7-1-1905.
BRUNNER. Cit. da LEOTHEISEN.
ANDERS. Habilitationsschrift. Rostock, 1922.

V.

OSPEDALE SAN GIOVANNI - I^a SEZIONE
diretta dal Prof. CIUFFINI.

Contributo anatomo-clinico allo studio delle pericarditi uremiche.

Dott. FRANCO OLIVIERI, assistente.

Il versamento pericardico che si sviluppa in alcuni casi di nefrite cronica con uremia vera, deve ritenersi come di origine infiammatoria infettiva, dovuto all'azione di microrganismi, o deve invece interpretarsi come una forma infiammatoria tossica causata da veleni che agirebbero di per sè stessi sulla sierosa pericardica?

La domanda che ci rivolgiamo non è invero nuova; molto essendo già stato scritto in proposito. Purtuttavia l'accordo non è stato ancora raggiunto.

Infatti in un recente trattato di medicina Aresu, parlando della etiologia delle pericarditi, accanto alle forme infiammatorie infettive, pone la pericardite uremica sulla cui etiologia afferma che ancora l'interpretazione è controversa.

Kauffmann, nel suo trattato di Anatomia patologica, riferisce anche lui come si discuta se, nella pericardite che si ha nella nefrite, si tratti piuttosto di una maggiore recettività del pericardio per i microrganismi, o di una infiammazione di origine puramente tossica, senza intervento di batteri. Personalmente però non si schiera tra i fautori dell'una o dell'altra teoria.

Schupfer, nella relazione tenuta sull'Uremia al 39° Congresso di Medicina interna, parlando delle complicanze infiammatorie della uremia dice che, nell'ultimo periodo della uremia vera, si possono avere fatti flogistici fra i quali la pericardite, di solito secca, molto raramente umida, che, secondo le ricerche del Banti è di origine tossica e non infettiva.

Infatti il Banti nel 1894 in base a osservazioni personali constatò, mediante ricerche batteriologiche culturali, la sterilità del versamento pericardico in tali forme e propose di isolare questa forma di pericardite, denominandola uremica, ad eziologia tossica, dalle altre forme di pericardite ad eziologia infettiva.

Il Traube ritenne che le sostanze tossiche causanti l'essudato pericardico sono date dalla ritenzione dei prodotti del ricambio.

Dessy e Landini confermarono in seguito la tesi del Banti e il Banti stesso, tornando sull'argomento del 1895, e descrivendo il reperto microscopico dell'essudato pericardico scrisse che questo è costituito da molti leucociti in prevalenza polinucleati, di globuli rossi e da poche cellule endoteliali.

Per quanto riguarda il reperto microscopico dell'essudato, Marhand e Herzog invece hanno notato un notevole numero di cellule endoteliali frammiste a depositi fibrinosi, mentre escludono la presenza di linfociti e di leucociti.

Leconti e Talamon sostengono invece, in base alle loro ricerche, che anche negli uremici il processo pericarditico sia sostenuto da un processo infettivo e Thorel ne invocherebbe il pneumococco o il coli, essendo assai frequenti negli uremici lesioni polmonari o intestinali.

Contro questa ipotesi il Beca avrebbe notato il prodursi di una pericardite sperimentalmente, legando gli ureteri agli animali.

Widal e Weill, citati dal Ramond, sostengono che la pericardite uremica è sempre sostenuta dalla iperazotemia e il Ramond stesso dice che la pericardite uremica è rivelatrice di una intossicazione profonda azotemica.

Leplat, molto recentemente, afferma ancora l'origine tossica della pericardite uremica, adducendo anche due sintomi che avrebbero grande importanza e cioè l'ipotermia pressochè costante nelle forti azotemie, e l'invariabilità della pressione arteriosa notata nelle forme pericarditiche uremiche in contrasto con la variabilità della pressione stessa nelle pericarditi infettive.

La Franca anche, in base ai suoi studi ed esperienze, si schiera fra i fautori della teoria tossica.

Inga, presenta un caso in cui tutte le indagini portano a ritenere che si tratti di etiologia tossica, e a questo fine nota come, confermando studi di Marchand ed Herzog, compaiono nell'essudato pericardico tipici mononucleati istioidi..

Secondo studi di Marchand e Herzog tali elementi sarebbero grossi mononucleati con nucleo a tipo monocitoide, elementi che si ascrivono agli istiociti migranti e macrofagi, richiamati alla superficie dal flusso sieroso e dallo stimolo irritativo.

Secondo questo autore pertanto, la pericardite uremica sarebbe caratterizzata da un processo essudativo prevalentemente « istiocitario ».

Da quanto sopradetto possiamo concludere che tutti gli autori prima di Banti, e dopo di questi Leconti, Talamon e Thorel, ritennero che la pericardite che si sviluppa nel corso di una uremia, fosse di natura discrasica o infettiva.

Banti per primo, e in seguito Traube, Dessy, Landini, Beca, Widal, Weil, Ramond, Leplat, La Franca, Inga si schierarono invece tra i fautori della teoria tossica.

Kauffman, Aresu e Schupfer si limitano invece a riportare le diverse opinioni.

Noi presentiamo 4 casi con pericardite uremica deceduti nel nostro ospedale.

Si tratta di 4 donne, di cui 3 sono state ricoverate nelle nostre corsie ed una (4° caso), in quelle del prof. Stirpe che ringraziamo per la cortesia di averci messo a disposizione le cartelle cliniche della sua paziente.

Nelle nostre 3 malate, stabilita la diagnosi di pericardite in soggetto affetto da uremia, dietro consiglio del prof. Ciuffini, noi abbiamo eseguito tutte le ricerche che ci sono state possibili, tenendo presenti le condizioni delle inferme, per poter portare il nostro modesto contributo alla diagnosi etiologica di tali forme. Nel 4° caso in cui il reparto pericarditico fu rilevato all'autopsia, è stata eseguita solo la cultura del liquido pericardico raccolto post-mortem.

Riassumiamo brevemente i nostri casi e gli studi fatti:

CASO I. — E. Rosa (1ª Sezione). A. 28, Ddc., maritata; entra in ospedale l'8 gennaio 1934. Negativa l'anamnesi familiare. Nulla di notevole nell'infanzia. Normali le mestruazioni sia all'inizio che in seguito. A 12 anni, a quanto riferisce la p., meningite di dubbia natura, durata circa 3 mesi, alla quale non residuò alcun disturbo.

Coniugata a 23 anni con uomo apparentemente sano da cui ha avuto una gravidanza a termine; il figlio gode buona salute. A 23 anni nefrite acuta. In seguito la p. ha accusato periodicamente cefalea; mai ha notato edemi.

Da 8 giorni prima dell'ingresso in Ospedale modica temperatura a tipo continuo remittente, dolore modico e continuo retrosternale, singhiozzo; avverte inoltre dolore di gola accompagnato da lieve disfagia e modica cefalea.

Non ha mai avuto dispnea nè senso di oppressione.

Alvo regolare, diuresi abbondante.

All'entrata in ospedale è apirettica; le condizioni generali sono scadute, sensorio integro, decubito indifferente; colorito pallido della cute e mucose visibili; costituzione scheletrica regolare; micropoliadenopatia latero cervicale.

Lingua umida patinosa; polso piuttosto piccolo di frequenza aumentata, ritmico, teso.

Nulla di notevole al torace.

All'esame della regione cardiaca non si vede nè si palpa l'itto della punta del cuore.

Con la percussione si delimita una zona di ottusità che giunge in basso e a sinistra al sesto spazio sull'ascellare anteriore. A destra deborda di oltre tre dita dalla marginosternata di destra al quarto e quinto spazio intercostale, e di due dita al secondo e terzo; l'angolo di Ebstein è pertanto nettamente ottuso. Margine superiore sinistro alla terza costa ove la ottusità in senso trasversale è di circa tre centimetri.

All'ascoltazione toni cardiaci deboli e lontani. Numerosi sfregamenti pericardici su tutta l'aia cardiaca.

Nulla a carico dell'addome.

Per quanto riguarda gli organi ipocondriaci, il fegato ha il margine superiore alla sesta costa sull'emiclaveare, deborda di due dita trasverse dall'arcata costale lungo la stessa linea.

La milza ha il polo superiore alla settima costa sull'ascellare media; il polo inferiore si palpa a un dito dall'arcata costale.

All'ingresso in ospedale la nostra p. ha notevole albuminuria (2,50 ‰). All'esame microscopico del sedimento urinario si riscontrano numerosi leucociti e cellule di sfaldamento. Qualche emazia e qualche cellula renale.

La pressione arteriosa Mx. è di 200, la Mn. di 135.

L'azotemia è di 3,10 ‰.

R. Wassermann, R. Meinicke ambedue negative.

L'esame radiografico del cuore dà il seguente reperto:

Cuore notevolmente ingrandito a fiaschetta. L'ombra cardiaca a destra deborda circa tre dita dal margine sternale. La punta del cuore, grossissima, raggiunge la parete laterale del torace. I contorni dell'ombra cardiaca sono netti e regolari. Il fascio vascolare è breve e non aumentato di larghezza.

Nonostante le cure praticate alla p. l'azotemia cresce, e dopo 4 giorni dall'ingresso ha raggiunto 3,62 ‰.

Il giorno 14 gennaio si esegue puntura esplorativa della cavità pericardica e si estraggono circa 40 cc. di liquido siero-emorragico con i seguenti caratteri:

Rivalta + + +; P. sp. 1024; Urea 4,62 ‰; Albumina 24 ‰.

Nel sedimento qualche linfocito, qualche polinucleare e numerose emazie.

L'esame del sangue dà: G. R. 2.500.000; G. B. 8000, Hb. 20, V. G. 0,40.

Formula leucocitaria: N. 56 %; E. 0, B. 0; L. 0; M. 44 %.

Il liquido estratto dal pericardio si inietta in due cavie e si semina in brodo.

Delle due cavie, una muore dopo tre giorni dalla inoculazione; ma all'autopsia non si riscontrano alterazioni nei vari organi ed apparati.

La seconda cavia, uccisa dopo 20 giorni dall'inoculazione, non ha presentato del pari alcuna alterazione anatomopatologica.

La semina del liquido pericardico nei vari terreni di cultura ha dato sviluppo a uno stafilococco aureo (inquinamento).

La malata muore il giorno seguente alla puntura pericardica per edema polmonare e all'autopsia si trovano:

Reni di volume pressochè normali (grammi 250) a superficie finemente irregolare, granulosa; numerosissime cisti semplici di varia grandezza alcune a contenuto emorragico; sostanza corticale atrofica di aspetto variegato.

Pericardite siero fibrinosa emorragica.

Ipertrofia e modica dilatazione del ventricolo sinistro (gr. 405).

Aorta normale.

Edema polmonare.

Si prelevano frammenti di rene e di pericardio per esame istologico che dà i seguenti reperti:

Pericardio: Pericardio ispessito, ricco di vasi, di cellule rotonde cariche di emosiderina, ricoperto da uno spesso strato di essudato costituito da leucociti in massima parte polinucleati, che presentano alterazioni degenerative e necrosi; in alcuni punti leucociti, globuli rossi e una sostanza amorfa che si colora diffusamente con l'eosina (pericardite fibrinoso emorragica).

Si colorano frammenti con Graham, ma non si mettono in evidenza germi.

Reni: La maggior parte del parenchima renale è distrutto e sostituito da connettivo ricco di cellule, con numerosi elementi parvicellulari isolati e in accumuli; nel parenchima renale si rinvengono scarsi tubuli renali, il cui epitelio di rivestimento è atrofico, e glomeruli in stadi di ialinosi più o meno accentuati.

Si rinviene qualche glomerulo ben conservato in vicinanza del quale si vedono tubuli renali dilatati dal caratteristico aspetto adenomatoso.

I vasi presentano la parete ispessita; l'ispessimento è a carico dell'intima (endoarterite obliterante).

La capsula è ispessita e aderente.

Caso II. — F. Iside (1ª Sezione). Operaia di anni 36, maritata, da Sezze. Entra nella nostra corsia il 30 marzo 1934.

Nell'anamnesi familiare si nota una sorella morta di nefrite.

Nulla da ricordare per quanto riguarda l'infanzia.

1ª mestruazione a 15 anni; mestrui sempre regolari per quantità e ritmo.

Coniugata, ha avuto 6 gravidanze a termine ed un aborto ai primi mesi. Cinque figli sono viventi e sani; uno è morto a due anni per affezione intestinale.

Nel novembre 1933, all'inizio della gravidanza ha incominciato a notare edemi agli arti inferiori, dispnea da sforzo; la dispnea si presenta talvolta ad accessi, prevalentemente notturni. L'accentuarsi di questi disturbi inducono la p. a chiedere ricovero nel reparto maternità del nostro ospedale ove le viene praticata interruzione della gravidanza. Essendo dopo circa 10 giorni ricomparsi accessi di dispnea viene inviata alla nostra sezione.

Le condizioni generali sono scadute, il sensorio è integro, il decubito è obbligato in posizione semiortopnoica. La cute è di colorito giallo pallido, il pannicolo adiposo scarso; piccole linfoghiandole dure, spostabili, indolenti, si notano nelle comuni stazioni.

La lingua è impaniata e umida.

Il polso è ritmico, teso, di frequenza normale.

Non edemi.

All'apparato respiratorio si nota una dispnea prevalentemente inspiratoria, le basi polmonari sono poco mobili; alla ascoltazione, espirazione prolungata sibilante; ronchi e sibili diffusi.

All'esame dell'apparato cardiovascolare si nota turgore delle giugulari e pulsazioni delle carotidi; l'aia cardiaca non appare deformata.

L'itto della punta si palpa al sesto spazio all'esterno dell'emiclaveare, il margine destro del cuore deborda di circa un dito dalla margino sternale destra.

All'ascoltazione sui vari focolai nulla di anormale se si eccettua notevole rinforzo del secondo tono aortico.

L'azione cardiaca è ritmica.

Nulla di notevole all'addome.

Il fegato ha il margine superiore al quinto spazio sulla emiclaveare. Si palpa in basso ad un dito circa dall'arcata costale sull'emiclaveare; è liscio, duro, modicamente dolente a margine arrotondato.

La milza è nei limiti fisiologici.

Nulla a carico del sistema nervoso.

All'ingresso nella nostra sezione presenta albumina nelle urine nella percentuale dei 2 ‰, nel sedimento si notano numerosi leucociti; cellule di sfaldamento delle ultime vie urinarie e scarsissimi cilindri ialino-granulosi.

L'urina delle 24 ore è di cc. 400 a P. sp. di 1012.

La R. Wassermann e la Meinicke sono negative.

La pressione arteriosa è di 200 la Mx., di 130 la Mn.

Nei giorni seguenti cresce l'albuminuria fino al 5 ‰ e dopo 5 giorni dall'ingresso, palpando nella regione della punta del cuore si apprezza un notevole sfregamento pericardico che all'ascoltazione si percepisce su tutta l'aia cardiaca e con maggiore intensità nella regione della punta.

Non si rilevano clinicamente segni di versamento pericardico.

La pressione arteriosa è stazionaria: 195 la Mx., 125 la Mn.

L'azotemia è invece salita a 2,80 ‰.

L'esame del sangue dà i seguenti risultati:

G. R. 2.380.000; G. B. 6500; Hb. 18,60; V. G. 0,52.

Formula leucocitaria: N. 86 %; E. 0; B. 0; L. 6 %; M. 8 %.

Compaiono mioclonie, vomito, epistassi.

L'albumina oscilla fra i 6 e i 12 ‰.

L'azotemia sale ancora a 3,10 ‰.

La p. è sempre apirettica.

Il reperto cardiaco è invariato.

La malata muore il 15 aprile.

All'autopsia si riscontra notevole anemia cerebrale.

Utero di volume normale, endometrite purulenta emorragica.

L'aorta è normale.

Reni grinzi a superficie finemente granulosa uniformemente pallida. Atrofia grave della sostanza corticale (peso dei due reni insieme gr. 135) (rene grinzo genuino?).

Cuore: ipertrofia e dilatazione di tutto il cuore, prevalentemente del cuore sinistro (peso gr. 570).

Pericardite siero-fibrinosa bilaterale. Aderenze pleuriche fibrose a destra.

Focolai di broncopolmonite confluente con epatizzazione pseudo lobare della parte inferiore del lobo superiore destro (epatizzazione rossa). Edema polmonare bilaterale.

Fegato da stasi.

Modico tumore cronico di milza.

Si preleva sterilmente, sul tavolo anatomico, l'essudato pericarditico che seminato in terreni comuni e albuminosi, rimane sterile dopo 5 giorni di permanenza in termostato.

Si prelevano frammenti di pericardio e di rene che danno il seguente reperto:

Pericardio: Il pericardio si presenta lievemente inspessito e infiltrato da numerose cellule rotonde e ricoperto da uno strato di essudato.

Dato il fatto infettivo uterino si ritiene opportuno praticare anche una colorazione di Graham, la quale però non mette in evidenza alcun germe.

Reni: Il reperto è pressochè identico al precedente.

Caso III. — M. Caterina (1ª Sezione), da Velletri; vedova di anni 72. D. c. entra in ospedale il 19 luglio 1935.

Anamnesi familiare negativa.

Nulla di notevole nell'infanzia.

Prima mestruazione a 16 anni. Menopausa a 42 anni.

Coniugata a 22 anni con uomo apparentemente sano, ebbe 11 gravidanze di cui due aborti al quarto e quinto mese.

Da circa due anni accusa astenia, edemi agli arti inferiori, cefalea.

Fu operata con diagnosi di ulcera gastrica nel settembre 1934, ma con esito negativo.

Nel mese di marzo u. s. per i disturbi suddetti fu ricoverata in questo ospedale ove restò degente 35 giorni, e fu dimessa con diagnosi di nefrite cronica.

Torna in ospedale perchè alla sintomatologia sudetta si è aggiunta febbre a 38°, dolori agli arti inferiori, tosse con espettorazione abbondante mucopurulenta.

Le condizioni generali della paziente sono discrete.

Sensorio vigile; decubito obligato semiortopnoico.

Colorito pallido della cute e mucose visibili; pannicolo adiposo scarso; masse muscolari ipotrofiche e ipotoniche.

Lingua umida impaniata.

Polso ritmico di frequenza normale, teso.

Non edemi.

All'esame dell'apparato respiratorio si riscontra il reperto di una bronchite diffusa con qualche nodulo broncopolmonare alla base di sinistra.

Il cuore presenta l'itto della punta valido, diffuso, al sesto spazio sull'ascellare anteriore, ivi si conferma con la palpazione e con la percussione. Il margine destro è a due dita all'esterno della margino-sternale destra. Il margine superiore sinistro è alla terza costa. All'ascoltazione sul focolaio della mitrale si ode il primo tono accompagnato da soffio che si apprezza anche sul centrum-cordis. Sul focolaio aortico e sulla polmonare il secondo tono è rinforzato.

Il fascio cardio vascolare deborda di più di un cm. dalla forchetta sternale.

Nulla di notevole all'addome. Organi ipocondriaci e sistema nervoso negativi.

All'ingresso in ospedale la paziente presenta temperatura a 38,5 che andrà cadendo per lisi nei giorni seguenti.

All'esame delle urine presenza di albumina con P. sp. di 1006 e diuresi di circa 1000 cc. Nel sedimento presenza di emazie.

La pressione arteriosa Mx. è di 230, la Mn. di 110.

L'azotemia di 1,18 ‰.

R. Wassermann, R. Meinicke ambedue negative.

L'esame dell'espettorato praticato dopo circa 10 giorni per il persistere di qualche decimo di temperatura dà esito negativo.

La paziente accusa sempre cefalea e l'azotemia presa di nuovo il 7 agosto è salita a 1,55 ‰.

La diuresi è però sempre 1000 cc. a basso P. sp.

Dopo 15 giorni lentamente, l'azotemia è salita ancora a 1,88 ‰.

La diuresi sale a 1300-1400 cc. mantenendo basso il P. sp. e l'azotemia ripresa dopo altri 15 giorni è scesa a 1,62 ‰ per risalire dopo pochi altri giorni al 2 ‰.

La pressione arteriosa è lievemente diminuita: Mx. 215, Mn. 95.

Dopo due mesi dall'ingresso la paziente una mattina accusa dolore alla regione cardiaca e senso di oppressione.

All'E. O. non si nota nulla di nuovo per quanto riguarda ispezione, palpazione e percussione del cuore; all'ascoltazione però si apprezza al centrum-cordis sfregamento pericardico intensissimo.

Il giorno seguente gli sfregamenti si ascoltano anche alla base e comincia a comparire un modico reticolo venoso in corrispondenza dell'aia cardiaca.

La radioscopia del cuore dà il seguente reperto: Cuore grosso poco spostabile con i movimenti respiratori e con le flessioni laterali del torace. Nel contorno del cuore si nota pulsazione della metà superiore sia a destra che a sinistra, mentre non si riesce ad avvertire la pulsazione nella metà inferiore del contorno.

La radiografia praticata successivamente mostra il cuore notevolmente ingrandito in tutti i diametri, con prevalenza delle sezioni sinistre. Discreta diminuzione di trasparenza della base sinistra del torace.

La diuresi intanto comincia a diminuire e aumenta l'azotemia che ridiscesa a 1,50 ‰ torna a 1,77 ‰ e al 2 ‰.

La pressione arteriosa è ancora di 220/100.

Un nuovo esame radiografico mostra un cuore enormemente aumentato nelle sue sezioni sinistre. Aorta dilatata ed addensata.

Compare intanto diarrea.

Un esame del sangue eseguito dà i seguenti risultati:

G. R. 1.400.00; G. B. 8000; Hb. 36; V. G. 1,20.

Formula leucocitaria: N. 70 %; E. 0; B. 0; L 17 %; M. 13 %.

A causa del valore globulare superiore all'unità si esegue più che mai accuratamente l'esame citologico senza però notare alterazioni morfologiche a carico della serie rossa ove si eccettui notevole aniso e poichilocitosi.

Nulla a carico della serie bianca.

Il 10 ottobre si esegue puntura esplorativa del pericardio e si estraggono circa cc. 40 di liquido intensamente emorragico con i seguenti caratteri:

Rivalta + + +; P. sp. 1028; Albumina 40 ‰; Urea 4 ‰.

Sedimento: numerosissime emazie e polinucleati, scarsi linfociti.

Si inocula il liquido in una cavia e si semina in brodo. La cultura dà esito negativo e la cavia, sacrificata dopo 20 giorni, non mostra alterazioni dei vari organi ed apparati.

L'azotemia sale ancora a 2,70 ‰.

Compaiono mioclonie. Le condizioni generali si aggravano.

Il sensorio si ottunde; l'ammalata giace abbattuta; la respirazione è profonda; la lingua è arida.

Non febbre.

La pressione arteriosa cade a 130/100.

Il 23 settembre l'ammalato muore.

All'autopsia si riscontra una arteriosclerosi aortica a tipo iperplastico degenerativo con dilatazione dell'aorta ascendente.

Nefrite cronicissima (rene grinzo rosso finissimamente granuloso; peso dei due reni gr. 110).

Ipertrofia e dilatazione di tutto il cuore, prevalente del ventricolo sinistro.

Sinechia subtotale del pericardio con scarso versamento siero emorragico saccato in corrispondenza della punta del cuore (peso del cuore col pericardio gr. 850).

Aderenze pleuriche fibrose bilaterali.

Congestione ed edema polmonare dei lobi inferiori.

Peso dei due surreni gr. 25.

Si preleva sterilmente dal pericardio, prima dell'apertura, cc. 2 di liquido intensamente emorragico e si semina in brodo.

Nei diversi terreni di coltura si sviluppa un coli.

Il reperto istologico dei frammenti di pericardio e reni danno i seguenti reperti:

Reni: Uguale reperto dei precedenti.

Pericardio: Sinechia del pericardio dovuta ad uno strato di tessuto connettivo fibroso, più ricco di vasi dal lato corrispondente al miocardio. Intorno ad alcuni di questi vasi si notano cellule cariche di pigmento ematico.

CASO IV. — P. Candida (4ª Sezione). Entra in ospedale il 21 marzo 1934. Anni 29, contadina.

Anamnesi familiare negativa. La paziente ha sofferto nell'infanzia di febbri malariche.

Ciclo mestruale normale.

La paziente è coniugata: ha avuto sei gravidanze di cui tre con parto a sette mesi e tre a termine. In seguito al ripetersi dei parti prematuri durante l'ultima gravidanza fu praticato esame di urine che mise in evidenza albuminuria per cui sottoposta a opportune cure potè condurre a termine la gravidanza.

Da circa 2-3 mesi la paziente accusa dolore alla regione lombare, lieve cefalea, dolori addominali e qualche volta vomito. Per il persistere e l'aggravarsi di tali fatti chiede di essere ricoverata nel nostro ospedale.

Al momento dell'ingresso la paziente è apirettica e tale si manterrà sino all'obitus, ad eccezione dell'ultimo giorno in cui comparve temperatura sino a 38 e 4.

E. O. Condizioni generali di nutrizione scadute. Colorito bruno-terreo della cute. Anemia delle mucose.

Lingua umida impaniata; faringe normale.

Polso teso, ritmico, frequenza 72.

Nulla al torace.

Cuore: Itto della punta visibile al sesto spazio, un dito all'esterno dell'emiclaveare. L'itto è sollevante. Il margine destro deborda dalla margino sternale di destra al terzo e al quarto spazio intercostale di circa un cm.

All'ascoltazione il primo tono alla punta è accompagnato da un soffio che s'intensifica procedendo verso il centrum-cordis ove presenta il massimo d'intensità. Il secondo tono sulla polmonare e sulla aorta sono notevolmente rinforzati.

Nell'urina, a P. sp. di 1015, presenza di albumina; nel sedimento discreto numero di globuli bianchi, rarissimi globuli rossi e qualche cellula di sfaldamento delle ultime vie urinarie.

La pressione arteriosa è di 185 la Mx., 125 la Mn.

Quantità delle urine delle 24 ore, in media, 100 cc.

L'azotemia presa il giorno seguente è di 2,80 ‰.

L'esame radiografico del cuore dimostra un aumento notevole di volume del ventricolo sinistro che ha la punta arrotondata e che arriva al sesto spazio fra l'emiclaveare e l'ascellare anteriore; si nota lieve debordamento a destra; l'arco medio non appare aumentato. L'aorta è di dimensioni e aspetto normali.

La paziente è colta a volte da vomito; urine pressochè normali come quantità ma a basso peso specifico. Ha spesso cefalea e ronzii alle orecchie. Il vomito si accentua e si mantiene ostinato; ai primi del mese di aprile comincia del pari a diminuire la diuresi pur mantenendosi costante il P. sp.

Il giorno 4 aprile l'azotemia è giunta a 4,10 ‰.

Dopo 6 giorni compare epistassi profusa e diarrea, contrazioni muscolari cloniche a carico dei muscoli della faccia.

Il giorno 16 aprile la paziente ha temperatura a 38 e nella notte avviene l'obitus.

Reperto necroscopico: Ipertrofia di tutto il cuore che pesa gr. 420.

Pericardite siero fibrinosa.

Congestione ed edema polmonare. Idrotorace sinistro.

Rene grinzo a superficie finemente granulosa di colore grigio-giallastro. Il rene destro è più piccolo del sinistro e pesa gr. 45 mentre il sinistro pesa gr. 95.

Milza senza particolari caratteri del peso di gr. 185.

La cultura del liquido pericardico raccolto post-mortem rivela presenza di germi da inquinamento.

Il reperto istologico del rene mostra come i precedenti le note del rene grinzo.

***

In tutte queste malate in cui la diagnosi in vita è stata suffragata poi dal reperto anatomo-patologico macro e microscopico, noi abbiamo dunque sempre constatato una sterilità dell'essudato, nei tre casi con versamento, e una sopravvivenza delle cavie iniettate nel primo e nel terzo caso.

Inoltre la colorazione con Graham dei preparati istologici del primo e del secondo caso, non ha mai messo in evidenza presenza di germi.

Nel terzo caso, nella cultura dell'essudato pericardico prelevato post-mortem, si è sviluppato un coli, ma noi crediamo di non dovere ascrivere questo a momento etiologico della pericardite, come si potrebbe essere portati a credere, seguendo le idee di Thorel, perchè, nella cultura dell'essudato prelevato in vita, non si svilupparono germi, e perchè la paziente ebbe in vita complicanze unicamente polmonari.

Pertanto possiamo concludere ammettendo lo sviluppo del coli come conseguenza cadaverica.

D'accordo con Leplat, anche noi possiamo confermare i due dati sintomatologici della assenza di febbre nelle nostre malate, anzi di una tendenza ad ipotermia, e della invariabilità della pressione arteriosa.

Una sola malata ha presentato a volte durante il suo ricovero dei rialzi termici, sempre però in relazione con complicanze polmonari.

Per quanto riguarda la pressione arteriosa in tutte le nostre malate questa è rimasta pressochè stazionaria cadendo solo nel periodo preagonico per l'insufficienza cardiaca terminale.

Ma altri dati ci preme far rilevare e, innanzi tutto, come i casi di pericardite uremica siano tutt'altro che frequenti. Infatti se noi consultiamo qualche statistica, vediamo per esempio che su 1729 autopsie eseguite in 10 anni (1921-1930) al Massachussetts General Hopital si ebbero solo 24 pericarditi dovute ad infezioni varie (streptococchi, pneumococchi, stafilococchi, lues) o ad uremia.

Così pure in uno studio fatto alla clinica Majo su 373 casi di pericardite osservati su 8912 autopsie, soltanto in 3 casi non era dimostrabile una causa infettiva; e di questi 373 casi solo 113 erano con versamento.

Gerke in base a conclusioni dedotte dallo studio di un ricco materiale statistico proprio e di altri autori, afferma che il reumatismo articolare acuto è il momento etiologico più frequente della pericardite; viene in seconda linea il gruppo delle malattie da diplococco, segue la pericardite di natura tubercolare, quindi quella di origine settica (peritoniti, endometriti, eresipela, tonsillite) ed in ultimo la pericardite nefritica.

Nel nostro ospedale di S. Giovanni nel periodo di 15 anni (1921-1935) su 2399 autopsie eseguite si ebbero 14 pericarditi. Nessuna però fu studiata dal punto di vista etiologico.

Nelle nostre malate poi noi abbiamo costantemente esaminato anche il sangue dal punto di vista morfologico e abbiamo costantemente messo in evidenza uno stato grave di anemia, una volta anche con valore globulare superiore all'unità pur mancando alterazioni morfologiche della serie rossa.

Altra constatazione che noi abbiamo fatto è che alla pericardite è costantemente seguita la morte; il che ci fa pensare che nel caso pubblicato da Leplat di pericardite uremica seguita da sopravvivenza prolungata non siasi piuttosto trattato di una pericardite insorta nel corso di una nefrite acuta. Abbiamo inoltre notato come l'insorgere della pericardite sia avvenuto per valori azotemici del 2 e più per 1000.

Infatti tutte le nostre malate hanno presentato pericardite accompagnata da forti azotemie, e nelle due malate in cui la pericardite è insorta sotto i nostri occhi (caso 2° e 3°) questa è comparsa quando il valore azotemico aveva raggiunto o sorpassato il 2 ‰.

Da ciò si deve pensare che ogni volta che in una uremia si eleva il tasso azotemico oltre il 2 ‰; si può temere la comparsa di una pericardite; la quale, se non è di certo la causa assoluta della morte, aggrava certamente la prognosi già di per sè stessa gravissima.

Possiamo dallo studio dei nostri casi concludere, in accordo con Banti, Traube, Dessy, Landini, Beca, Widal, Weill, Ramond, Leplat, La Franca, Inga che la pericardite che si svolge negli uremici, è di natura tossica e non infettiva, e determinata forse da una speciale recettività, che ha in questi malati la sierosa pericardica alle sostanze tossiche che costituiscono il substrato della sindrome uremica.

RIASSUNTO.

L'A. dopo aver passato in rassegna quanto è stato scritto dai vari AA. sulla etiologia della pericardite uremica, espone 4 casi sottoposti alla sua osservazione, e dopo aver notato la rarità della malattia, conclude:

1) la pericardite uremica è costantemente seguita da morte;

2) quando in un uremico l'azotemia si eleva oltre il 2 ‰, si può temere l'insorgenza di una pericardite uremica;

3) la pericardite uremica è di natura tossica.

BIBLIOGRAFIA.

ARESU. *Trattato Italiano di Medicina Interna*. I. B. I.
KAUFFMANN. *Anatomia Patologica*, 1925.
SCHUPFER. *Uremia*. Pozzi, 1933.
BANTI. Zbl. f. allgm. Path. u. path. Anat., 1894-95.
DESSY. Riforma medica, 1895.
LANDINI. Atti Accademia di scienze, 1910.
MARCHAND e HERZOG. Citati da KAUFFMANN. *Anat. Pat.*, 1925.
LA FRANCA. *Clinica e patologia dell'apparato circolatorio*. Vallardi, 1933.
INGA. *Archivio Italiano di anatomia e istologia patologica*. 1934.
RAMOND. *Nefrite cronica ipertensiva cloruremica e azotemica*. Presse médicale, 1930.
P. D. CAMP e P. D. WITE. *Versamento pericardico (studio clinico)*. The American Journ. of the Medic. Sciences, 1932.
H. L. SMITH e F. A. WILLINS. *Studio comparativo della pericardite*. The Journ. of the Iowa State Medic. Sciences, 1933.
A. A. GERKE. *Etiologia della pericardite*. Wirchow's Arch. f. Path. Anat., 1930.
LEPLAT. Thèse de Lille, 1930.
TRAUBE-LECONTI-TALAMON-BECA. Citati da INGA.

Roma, 1936 - Stab. Tip. Armani di M. Courrier C. FRUGONI, dir. - A. POZZI, resp.

Anno XLIII Roma, 1° Settembre 1936 - XIV Num. 9.

"IL POLICLINICO"

SEZIONE MEDICA

fondata da GUIDO BACCELLI

diretta dal prof. CESARE FRUGONI

Clinico Medico di Roma.

SOMMARIO

LAVORI ORIGINALI

I.

Clinica Medica Generale della R. Università di Roma
diretta dal prof. Cesare Frugoni.

Sulla atrofia muscolare progressiva neurogena, tipo Charcot-Marie.

(Osservazioni cliniche su due famiglie di amiotrofici).

Dott. Gino Meldolesi, aiuto.

Il capitolo delle atrofie muscolari progressive si è presentato complesso, oscuro e controverso fino dagli inizi. In un primo tempo, le difficoltà sembrarono chiarite dalla evidenza di reperti anatomo-istologici, in base ai quali si credette di poter distinguere, nella estrema e complessa varietà delle sindromi cliniche, delle forme rispettivamente mio-, neuro- e mielopatiche. Ben presto però si conobbero nuove forme più complesse, per le quali la schematicità di tale classificazione non era sufficiente, in quanto i reperti anatomopatologici erano piuttosto incerti e la sintomatologia clinica complicata, in modo singolare, di sintomi dei quali alcuni deponevano la lesione neuritica, altri non potevano spiegarsi se non ammettendo alterazioni midollari, mentre altri infine richiamavano lesioni muscolari di tipo nettamente miopatico (p. e., il caso di Werthemann). Si venne così, necessariamente, ad ammettere senz'altro la possibilità di forme miste e ad interpretarle come forme di transizione e addirittura come anelli di congiunzione fra i grandi aggruppamenti ormai universalmente accettati, i quali venivano così a perdere quella nettezza di definizione e quella particolare individualità che lo schema pri-

mitivo aveva loro affidato. Giunti a questo punto, era logico e conseguente che molti AA. si sentissero autorizzati a riprendere in considerazione l'ipotesi unicista, a vedere cioè, al fondo di ogni amiotrofia progressiva, costantemente un sostrato di lesione nervosa, anche malgrado la possibilità di sintomatologie diverse e disparate, in quanto queste potevano spiegarsi col prevalere, caso per caso, o dei disturbi derivanti dalla primitiva alterazione nervosa, oppure di quelli consecutivi alla secondaria alterazione muscolare. Ancora oggi molti AA. riuniscono in un unico capitolo tutte le sindromi amiotrofiche progressive, considerando ciascuna di esse non alla stregua di forme diverse, ma bensì come altrettante varietà, distinte fra loro esclusivamente per diversità sintomatologiche: così il Mattirolo nel trattato del Ceconi; così il Fiore. A questo orientamento, sembrerebbero condurre oggi anche le ricerche anatomiche di Foix e Marinesco, confermate dal nostro D'Antona, e così pure gli studi clinici, anatomici e sperimentali di Ken Kuré ed allievi: in alcuni casi di distrofia muscolare progressiva si troverebbero infatti alterazioni a carico, secondo i primi del diencefalo, secondo gli altri del sistema nervoso autonomo. Questi reperti dovrebbero, secondo gli AA. avere importanza capitale per la patogenesi della malattia, tanto più che, nelle mani di Ken Kuré e collaboratori, lesioni sperimentali del simpatico avrebbero determinato fatti amiotrofici, localizzati, mentre malattie ad evidente sostrato diencefalico presenterebbero, non eccezionalmente secondo D'Antona, fatti contemporanei di atrofie muscolari. È da osservare però che in nessuno di questi casi di amiotrofia, spontanea o sperimentale, si ha quella impronta evidente di invasività e di progressività e neppure quel carattere di sistemicità che sono tipici ed essenziali per la diagnosi di distrofia muscolare progressiva.

In una serie di ricerche, i cui risultati sono stati comunicati fra il 1933 ed il 1935, io mettevo in evidenza che:

1) i caratteri clinici della distrofia muscolare progressiva appaiono legati esclusivamente a particolari disturbi di struttura, di funzione e di ricambio della muscolatura, a carattere nettamente sistemico: alterate costanti fisiche, sclerometriche, cronassimetriche della fibra: alterato ricambio della creatina e della mioglobina;

2) la patogenesi della distrofia muscolare progressiva riposa su di un sostrato di displasia sistemica della muscolatura, a carattere diatesico eredo-famigliare, le cui conseguenze, sulle funzioni di moto e sulla economia generale dell'organismo, nello stato di malattia vengono esagerate dallo stabilirsi di una carenza cronica di aminoacidi, determinata e sostenuta da una cronica e progressiva alterazione pancreatica, la quale imprime alle alterazioni miodistrofiche carattere di invasività e di progressività, tanto è vero che, dominata, mediante opoterapia, la carenza azotata, la malattia arresta rapidamente e completamente il suo corso progressivo;

3) la distrofia muscolare progressiva è malattia a netta impronta eredo-famigliare ed a squisita localizzazione muscolare; eventuali, possibili alterazioni nervose sono da considerare come fatti accessori e secondarii per tempo e per importanza; l'origine della progressività risiede nella lesione pancreatica.

Attribuita così alla distrofia muscolare progressiva una netta e precisa individualità clinica, pur nel polimorfismo sintomatico delle sue numerose

varietà (pseudo-ipertrofica, atrofica, giovanile, facio-scapolo-omerale, emilaterale, ecc.); affermata la assoluta indipendenza di essa, come patogenesi, da eventuali lesioni nervose, si viene a differenziarla senz'altro, ed in modo definitivo, dalle altre forme di amiotrofia di origine mielo- o neurogena; rimane solo aperto il problema delle forme cosidette miste, che prima venivano considerate come anello di congiunzione e di passaggio fra i diversi tipi della grande famiglia delle amiotrofie, e che oggi, invece, è necessario riprendere, ciascuna separatamente, in esame, per assegnarle adeguatamente o fra le forme secondarie ad affezioni sistemiche del sistema nervoso, o fra le forme di miopatia a sostrato diatesico eredo-famigliare. Ci si può solo chiedere se, per alcune di esse, non convenga mantenere ancora la denominazione di forme miste, non perchè primitivamente ed essenzialmente a cavallo fra forme mio- e neurogene, ma specialmente perchè, essendo malattie squisitamente eredo-famigliari, non possa esistere anche per esse, oltre al sostrato eredo-costituzionale di alterazione nervosa, un momento o carenziale come nella miopatia o comunque acquisito il quale valga ad imprimere alla forma il carattere di progressività tipico ed essenziale per le amiotrofie di questo gruppo, con la possibilità di agire contemporaneamente vuoi sul neurone periferico vuoi sulla fibra muscolare e di condurre così ad alterazioni anatomiche ed a sintomi clinici propri tanto del tipo nervoso quanto del tipo miopatico. Valga sopratutto questo per le due forme di Werdnig-Hoffmann e di Charcot-Marie, a carattere nettamente ereditario ed a reperti anatomo-patologici, in taluni casi, incerti e di interpretazione controversa. Il caso di Oppenheim e Cassirer, p. e., a sintomatologia del tipo Charcot-Marie, dà un reperto anatomico esclusivamente di miopatia: il malato di Werthemann dimostra un quadro anatomo-istologico agli arti inferiori caratteristico per una atrofia di origine spinale, agli arti superiori tipico per una forma neurogena, mentre il fratello suo, studiato dal Bing, presentava ad un tempo lesioni da miopatia e da Charcot-Marie. Il problema meritava perciò indagini estese ed accurate.

Della forma di Werdnig-Hoffmann, non ho potuto finora osservare nessun caso: della seconda invece ho avuto la possibilità di studiare due famiglie e di controllare i risultati con quelli ottenuti, parallelamente, da forme di miodistrofia idiopatica. La differenza fra le due forme è nettissima, sia come entità e localizzazione di sostrato eredo-famigliare, sia per la mancanza di contemporanea alterazione pancreatica e dei conseguenti fenomeni carenziali.

Riassumo i dati ed i reperti clinici e sperimentali, riferentisi ai singoli casi osservati.

La prima osservazione si riferisce ad una famiglia di sei fratelli, fra i tre anni ed i 12 anni (famiglia Proietti Giacomo da Roma, bracciante), il primo e l'ultimo di sesso femminile; il terzo ed il quarto nati da parto gemellare. I genitori, fra loro non consanguinei, sono robusti, giovani, senza tare ereditarie o costituzionali, senza precedenti morbosi di importanza, senza abitudini scorrette: appartengono a famiglie sane, nelle quali un'anamnesi accurata, raccolta direttamente sul luogo e controllata anche sui libri parrocchiali, esclude, sia pur risalendo di cinque generazioni, il ricorso di malattie del tipo di cui trattiamo. Di questi sei fratelli, il terzo (gemello al quarto) ed il quinto sono apparentemente sani ed offrono anche note di una certa robustezza: solo il quintogenito ha dimostrato, fin dalla nascita, una scarsa vivacità nei giuochi ed una

evidente stancabilità nel camminare, senza che questo però si appoggi a caratteri particolari di un vero e proprio fatto di natura morbosa. Per tutti gli altri quattro, l'anamnesi ricalca, con esattezza quasi monotona, il seguente quadro: nati a termine, allattati dalla madre oltre il 14° mese di vita, sviluppati regolarmente: primi passi sui dodici mesi, a dire della madre, senza particolari deficienze. Sui 18 mesi di vita, a qualche mese di distanza cioè dallo slattamento, una forma febbrile acuta, a carattere influenzale, senza impronta di particolare gravità, della durata di 3 o 4 giorni: di questa forma febbrile, a cui i genitori non diedero importanza, tanto che non fu controllata in nessun caso da medico, si accompagnò a stato di depressione generale, solo a fatti catarrali delle vie aeree; non a dolori. Tutti i bambini, ogni volta, ne escono lievemente indeboliti; dopo qualche settimana, riprendono a camminare, però, dopo questa febbre, i genitori si accorgono che, a poco a poco, iniziano disturbi dell'andatura; il bambino si stanca, cade di frequente, accenna a camminare rotando fortemente il piedino, verso l'interno e poggiandone a terra il margine esterno: senza dolori e senza parestesie, compaiono fatti di amiotrofia i quali iniziano agli arti inferiori e, in seguito si palesano anche agli arti superiori. Tali fatti hanno netto e caratteristico inizio distale ed invadono successivamente, e con grande lentezza, i diversi segmenti in senso centripeto, mantenendo sempre una tipica ed assoluta simmetricità.

L'esame obbiettivo del 1°, del 2° e del 6° bambino (il 4° presentava le alterazioni caratteristiche degli altri fratelli, anche a detta del medico: morì a tre anni di scarlattina) riproduce il tipico quadro della forma peroneale di Tooth, con, in più, evidente atrofia dei muscoli della mano specie tenari ed ipotenari, e parzialmente dell'avambraccio. Integrità dei muscoli alle radici delle membra. Non contrazioni fibrillari. Riflessi tendinei assenti. Evidente marmorizzazione della cute alle estremità inferiori: non disturbi di sensibilità. Il 1° ed il 2° più gravemente compromessi dal punto di vista funzionale, incapaci ormai di camminare e di reggersi in piedi: l'ultima cammina a stento, appoggiandosi, in modo caratteristico, sul margine esterno dei piedi, fortemente rotati in adduzione. Si aggiunge a tutto ciò un tipico reperto cronassimetrico di alterazione nervosa sul tronco e sul punto motore, in corrispondenza dei muscoli atrofici, i quali presentano netta R. D. talora completa talora parziale.

Si ha così un quadro classico della forma descritta da Charcot e da Marie, per ricorrenza famigliare, per evoluzione, per distribuzione delle lesioni, per sintomatologia. Unica singolarità, l'inizio dei disturbi di moto e delle amiotrofie, i quali seguono a breve distanza una malattia febbrile acuta, non grave e di breve durata. L'ipotesi di una poliomielite anteriore acuta infantile potrebbe, nel caso concreto, sembrare la più facile e troverebbe nel 4° caso di Levi un precedente della letteratura Nel caso di Levi, una poliomielite acuta infantile, precedente di tre anni, viene considerata dall'A., come preparatrice, nei suoi esiti, del terreno su cui successivamente si sarebbe svolta l'affezione cronica. Nel caso nostro, però tale ipotesi non trova sufficiente fondamento. Non si sono avuti in nessun caso improvvisi fatti paretici o paralitici, magari poi regrediti al termine della malattia febbrile, ma solamente una debolezza ed una incertezza nel camminare, come si ha nella convalescenza, di un'influenza: su questa debolezza, successivamente si sono manifestati l'inizio e lo svolgersi dei disturbi, i quali, con carattere nettamente lento, progressivo ed invasivo, hanno condotto fino alle attuali condizioni dei P. Sarebbe poi strano pensare ad una poliomielite anteriore acuta infantile, la quale, ad anni di distanza, prende sempre al 18° mese di vita quattro fratelli di una sola famiglia, ed esclusivamente di quella in tutto il rione, anche a detta del medico condotto. La perfetta simmetricità, fin dagli inizii, delle lesioni, nettamente miodistrofiche, estese a tutti e quattro gli arti, escludono definitivamente tale ipotesi. Più logico invece pensare ad una malattia già iniziata da qualche tempo, fino allora svolgentesi in piena latenza di di-

sturbi, resa evidente dallo stato di debolezza rappresentato dalla convalescenza di una malattia acuta, influenza, la quale, per suo conto, non può non aver aggravato, sia pure in senso generico, la forma nervosa a decorso latente. In questo senso, i casi nostri verrebbero allora a ricordare i casi di Ormerod, di Donkin, di Eulemburg, di Hammond, di Jacoby, apparentemente iniziati in esito ad un morbillo: il caso di Levi (4°) seguito a tre anni di distanza ad una paralisi infantile: i casi di Spolverini, iniziati dopo una febbre, di natura non esattamente determinabile. Un malato di Huelsemann, stazionario, da 13 anni, in disturbi agli arti inferiori, estende le lesioni agli arti superiori dopo un attacco influenzale.

La seconda famiglia (P..., da Roma) è composta di tre fratelli e di una sorella: questa, ultimogenita di 21 anni, insegnante elementare, ed il primogenito di 30 anni, medico, sono perfettamente sani: gli altri due, rispettivamente di 23 e di 27 anni, sono affetti da una tipica amiotrofia progressiva neurogena tipo Charcot-Marie, i cui primi disturbi, con spiccato omocronismo e con perfetta omologia, hanno iniziato in ambedue sui 22 anni. Nessun caso analogo o di altre malattie ereditarie del sistema nervoso negli antenati, paterni e materni, malgrado accuratissime indagini compiute dal fratello medico, estese per più di sei generazioni. Genitori viventi e sani, senza tare costituzionali, senza precedenti morbosi di importanza, senza abitudini nocive. I due fratelli malati hanno avuto nascita a termine; allattati dalla madre, hanno dimostrato sviluppo perfettamente regolare, con note anzi di una certa robustezza, senza malattie di gravità, dediti agli studi, amanti degli esercizi fisici, senza dedicarvisi però in modo eccessivo. A 22 anni di età il primo dei malati (secondogenito) cadendo da un tram in moto, riporta un trauma violento al dorso, senza però lesioni obbiettivabili a carico delle ossa o degli organi interni. Cammina dolorante per qualche settimana, dopodichè, senza dolori o parestesie agli arti, comincia ad accusare debolezza sempre maggiore alle gambe, a carico delle quali, in qualche mese, si va facendo evidente un'atrofia della muscolatura, simmetrica, ad inizio distale e ad evoluzione lentamente diffusiva in senso centripeto. Solo dopo qualche anno, dopo un tifo di notevole gravità, si manifestano fatti amiotrofici simmetrici alle mani, i quali sono tuttora limitati alle regioni tenare ed ipotenare, non gravi, tanto da permettere anche movimenti minuti, quali lo scrivere correntemente mentre determinano una evidente diminuzione di forza bruta. Il terzogenito, pure a 22 anni, viene tormentato, senza causa bene determinabile da una foruncolosi insistente, con grossi foruncoli sopratutto alle regioni glutee e alle coscie, per i quali fu ripetutamente inciso, costretto per qualche settimana a letto. Lasciato il letto, nel riprendere a camminare avverte una insolita debolezza alle gambe; sproporzionata alla entità sia della forma sofferta sia del periodo di immobilità; la debolezza aumenta progressivamente, mentre l'apparire di amiotrofie agli arti inferiori, con i tipici caratteri di inizio e di invasione, fanno sospettare al fratello la forma di Charcot-Marie, che viene diagnosticata, come precedentemente per il fratello, dalla R. Clinica neuropsichiatrica.

In tutti e due i fratelli l'esame obbiettivo evidenzia un tipico quadro di amiotrofia di Charcot-Marie, con disturbi perfettamente simmetrici, arto inferiore a zampa di pollo (Sainton) e atrofie estendentisi, a giarrettiera, fino al terzo inferiore della coscia; riflessi tendinei aboliti: non contrazioni fibrillari: non disturbi di sensibilità: R. D. sui muscoli atrofici: reperto cronassimmetrico caratteristico. Forza muscolare bruta agli arti inferiori diminuita: stazione eretta a gambe divaricate, oscillante: andatura lanciata. Nel secondogenito, in condizioni di maggiore compromissione muscolare, i disturbi del camminare sono maggiori ed esistono, come si disse, mioatrofie anche agli interossei e sopratutto alle eminenze tenare ed ipotenare: nulla all'avambraccio. Nel terzogenito, arti superiori perfettamente normali; il P. si diletta di sonare il violino e non ha notato finora nessun deficit funzionale.

Per quanto nosograficamente di tipo diverso dalla prima famiglia, anche qui il quadro della amiotrofia di Charcot-Marie è caratteristico e tale da non doversi neppure discutere altre ipotesi diagnostiche. L'inizio, anche qui spic-

catamente omocronico, è piuttosto ritardato, per quanto numerosi ormai siano i casi conosciuti ad inizio nella età adulta, ed anche nell'età avanzata, come i casi di Vizioli e di Campbell, a primi disturbi avvertiti dopo i 50 anni ed il caso di Stiefler dopo i 60 anni. Una singolare analogia hanno invece i casi di questa famiglia con quelli della famiglia precedente, per la coincidenza dell'inizio dei distubi soggettivi ed obbiettivi, con fatti estranei al decorso, fino allora latente, della forma: nel terzogenito, un fatto infettivo generale, come nei bambini Proietti; nel primogenito invece un trauma violento, a simiglianza dei casi di Hoffmann e di Levi (3° caso).

I casi nostri vanno considerati fra i tipici di amiotrofia spino-neurale di Charcòt-Marie; tanto per il quadro sintomatico, quanto per lo spiccato carattere famigliare. Per quanto siano noti casi sporadici della forma (Schultze, Jeoffroy, Déjérine (2), Marinesco, Sainton, Levi, Wollney, ecc.), pure, agli studi più recenti e più accurati, da segnalare quello del De Lisi, il carattere eredo-famigliare appare di maggiore frequenza, se non addirittura, per alcuni AA., esclusivo. Malgrado le nostre insistenze, ai casi nostri manca invece, come nel 20 % di quelli della letteratura (Stiefler), la dimostrazione della ereditarietà. Nè questa deficienza viene colmata e spiegata dalla presenza di alcune di quelle cause che comunemente in questi casi vengono invocate: non esistono infatti nè consanguineità fra i genitori, nè segni o sospetti di lues ereditaria, anamnestici, clinici o serologici. Non comune il fatto che, dei due gemelli Proietti, uno sia sano e l'altro malato.

Oltre ai comuni esami clinici e di laboratorio, abbiamo istituito una serie di esami sistematici. Le lesioni dei nervi e dei muscoli, e sopratutto la loro distribuzione, sono state accuratamente investigate alla cronassimetria. Per ogni caso, sono stati studiati il metabolismo basale e l'azione dinamica specifica degli alimenti. È stato esattamente controllato il ricambio della creatina e della mioglobina, quest'ultimo mediante la determinazione dell'indice bilinico di Zoja dopo aver escluso, allo studio della resistenza osmotica degli eritrociti e delle prove emogeniche, la presenza di fatti emolitici abnormi. Si è saggiata la funzione pancreatica, interna ed esterna, quest'ultima alla determinazione del potere fermentativo del succo duodenale estratto mediante duodeno-sondaggio.

Esami cronassimetrici. — Si sono, in tutti i nostri P. studiati in un primo tempo i muscoli atrofici. Molti di essi, sopratutto alle estremità distali degli arti, sono risultati ineccitabili anche alla eccitazione longitudinale. Nei muscoli atrofici ancora eccitabili, il punto motore dimostrò sempre valori altissimi, oltre 10 volte la norma: contemporaneamente, il muscolo valori analoghi; qualche fibra talora, alla eccitazione longitudinale, valori normali o di poco superiori: mai cronassie irritative. Dal punto di vista interpretativo, è questo l'equivalente cronassimetrico della R. D., totale o parziale: mai reazione miopatica.

Passando a muscoli non atrofici, e sopratutto a quelli che sono elettivamente presi dalla miopatia e che in questa, alla cronassimetria dimostrano valori anormali anche se lontanissimi dai territori colpiti, p. e. il deltoide o i muscoli vertebrali, mai nei casi nostri hanno dimostrato reperti patologici. Nei nostri casi di Charcot-Marie non esiste

cioè una alterazione sistemica della muscolatura, ma questa si presenta patologicamente alterata esclusivamente là dove esiste la lesione nervosa primitiva. Si è passati allora ad esaminare le cronassie dei tronchi nervosi, seguendo uno stesso nervo nel suo decorso, iniziando dalla sua estremità prossimale e seguendolo verso la estremità distale. Per questa ricerca, ad evitare le possibilità di errore messe in evidenza da Bourguignon, si è usato un elettrode piccolo, tipo Lapicque-D'Arsonval. Nell'individuo normale, secondo le esperienze di Bourguignon da noi confermate, la cronassia del nervo non si modifica gran che se ci si sposta verso l'estremità distale. Nei casi nostri invece la cronassia del nervo, normale nelle porzioni più prossimali, salta immediatamente a valori altissimi non appena entra nella zona delle atrofie muscolari: al nervo pedidio p. e. le cronassie non sono mai inferiori a 3-4 sigma. Più facile e più dimostrativa riesce la dimostrazione del fatto nei casi in cui le atrofie si presentano anche agli arti superiori. Qui p. e. vediamo (in uno dei fratelli P... e nei primi due Proietti) il mediano alla piega del gomito e alla parte inferiore dell'avambraccio presentare cronassie fra 0,20 e 0,40 sigma: al polso cronassie fra 3 e 4 sigma. Altrettanto dicasi per l'ulnare, normale al terzo inferiore del braccio, alla piega del gomito, alla parte inferiore dell'avambraccio: sempre cronassie minori di 0,40, mentre al polso la cronassia supera in tutti i casi i 4 sigma.

In un secondo tempo noi passammo ad esaminare il comportamento dei nervi ulnare e mediano anche nei casi in cui lesioni amiotrofiche e deficit funzionali non erano ancora apprezzabili agli arti superiori (ultimogenita Proietti e minore dei fratelli P...): malgrado l'assenza di lesioni apprezzabili, il fenomeno era visibile, per quanto attenuato. Cronassia dei due nervi normale (minore di 0,40) su tutto il loro decorso, ad eccezione che al polso, dove, malgrado l'uso dell'elettrode di D'Arsonval, i valori, in diversi controlli eseguiti in giorni diversi e ripetutamente, salivano improvvisamente a valori di 1,40-2. Il reperto dava possibilità a diverse interpretazioni: si poteva pensare ad una lesione dei nervi degli arti superiori, precedente al manifestarsi in esso dei fatti amiotrofici, i quali sarebbero divenuti poi evidenti solo dopo parecchi anni. Fu allora ricercato se il fenomeno esisteva anche nei fratelli apparentemente sani. La sorella P... e i due fratelli Proietti, dimostrarono muscoli normali: cronassie nervose ovunque normali, meno che al nervo pedidio e al cubitale e al mediano in corrispondenza del polso: cronassie per il primo 6-7 volte, per i due secondi 3-4 volte la norma. Avendo i fratelli Proietti superato da tempo l'età pericolosa per l'insorgenza della malattia, e dimostrandosi essi, come la sorella P. perfettamente normali ed efficienti, è logico pensare non già ad una lesione in atto in istato di latenza, ma bensì ad una condizione congenita di minore efficienza funzionale in cui si trovano i nervi in corrispondenza degli estremi distali degli arti, vale a dire là, dove sono i cilindrassi più lunghi. I cilindrassi più lunghi, che in genere sono i più sensibili alle cause morbose, p. e. tossiche o infettive nelle polinevriti e che per primi ad esse reagiscono ammalando anche se si tratta di cause generali che esercitano il loro malefico influsso su tutto, in genere, il sistema nervoso periferico: questi cilindrassi più lunghi e più fragili si trovano nella amiotrofia di Charcot-Marie, in una condizione congenita di deficienza funzionale: quegli stessi cilindrassi più lunghi che, nello stato di malattia, per primi ammalano, tanto che nel loro campo di innervazione, per primi si stabiliscono e manifestano i fatti di amiotrofia.

Sembra veramente che anche in questo caso esista uno stato di minore efficienza di una porzione particolare del sistema nervoso, costituzionalmente alterata, forse per fatti displasici congeniti, come sostrato alla malattia in tutti i consanguinei, tanto sani quanto malati. In questi ultimi, lo stato di malattia porterà dalla displasia potenziale asintomatica alla lesione invasiva, progressiva, con conseguenze trofiche sul muscolo. Ricercata la presenza del fenomeno nei genitori Proietti, esso non fu potuto mettere in evidenza: i genitori P... non poterono esser esaminati per cause indipendenti dalla nostra volontà. Neppure del disturbo displasico nervoso famigliare non ci è stato dato di affermare l'origine ereditaria.

Ricambio della creatina: ricambio della mioglobina. — Malgrado la gravità e l'estensione delle atrofie muscolari nei due fratelli P..., sopratutto nel maggiore, in nessuno dei due fu riscontrata creatinuria: la creatininuria, nei valori giornalieri, non si presentò modificata in modo evidente: eliminazione giornaliera di bilina per le feci proporzionata alla massa corporea e al tasso emoglobinico: non urobilinuria patologica: indice bilinico di Zoja nei limiti normali. Quanto ai tre bambini Proietti, creatinuria assente nella maggiore scarsissima nel 2° di 9 anni, presente nella piccina di 3 anni, in tutto proporzionata all'età dei soggetti: altrettanto dicasi per i due fratellini normali, lievemente creatinurici (rispondenti a 6 e 4 anni di età). Nella sorella e nel fratello maggiore (malati) indice bilinico di Zoja nei limiti normali.

Nella distrofia muscolare progressiva esistono costantemente creatinuria e indice bilinico aumentati; noi abbiamo interpretato questi reperti come segni dello stato displasico diatesico della muscolatura striata, esagerato nello stato di malattia. Nella amiotrofia di Charcot-Marie questi due sintomi mancano, come manca nei muscoli la reazione miopatica a negare lo stato di displasia sistemica. Questo significa che non basta l'atrofia secondaria della fibra nè ad alterare il ricambio dei corpi creatinici, nè a far sì che il pigmento mioglobinico abbandoni il sarcoplasma. I muscoli della forma di Charcot-Marie non sono bianchi come quelli della miopatia. Ciò dimostra ancor più che, in questa malattia, l'ipereliminazione di bilina non dipende dalla distruzione della fibra, ma bensì dalla incapacità di essa a fissare nel sarcoplasma la mioglobina, tanto importante per la funzione muscolare.

Metabolismo basale. — In nessuno dei casi da noi studiati si sono osservate modificazioni abnormi nè del M. B. nè della azione dinamica specifica di un pasto misto, composto di due uova al burro, un panino ed una tazza di latte.

Normale, all'esame radiologico, in tutti i casi la sella turcica; non segni di calcificazione dell'epifisi. In tutti i casi nostri non esistevano, al contrario dei gemelli di Hertzog, segni di alterazioni neuro-endocrine: anche l'apparato genitale dimostrava uno sviluppo normale, perfettamente consono all'età del P.

Funzione pancreatica. — Si sono studiati i due fratelli P... e i due maggiori Proietti: la bambina di 3 anni fu, per ovvie ragioni, lasciata. La glicemia a digiuno si dimostrò, in tutti i casi, normale: e così pure la prova da carico di glucosio, tanto alla comune tecnica di glicemia sperimentale, quanto

alla prova di Staub. L'esame dell'apparato digerente in tutti, ha dato reperti normali: in nessuno l'esame radiologico ha dato il reperto di discinesie duodenali, da compromissione della tunica muscolare, quasi costantemente identificabile nelle forme di miopatia. Nella amiotrofia di Charcot-Marie non esiste perciò compromissione della muscolatura liscia. Il succo duodenale, estratto mediante duodeno-sondaggio, ed esaminato nel suo potere amilo- e proteolitico ha dimostrato una curva di secrezione sia a digiuno che dopo stimolo cloridropeptico, con valori ad andamento perfettamente normali. I due bambini Proietti, malgrado le loro condizioni non floride, hanno dimostrato quei valori elevati che sono propri della loro età prepubere: i due fratelli P..., valori vicini al massimo dei valori normali. Attività pancreatica, quindi normali, al contrario della miopatia, dove essa è costantemente e tipicamente alterata. In tutti i P. esiste indacanuria; non esiste creatorrea neppure microscopica, al contrario che nella miopatia (indici indiretti della funzione pancreatica esterna).

L'elettrocardiogramma. — In tutti i casi si è dimostrato normale: normale l'ombra cardiaca all'esame radiologico.

Nei nostri casi di amiotrofia di Charcot-Marie mancano assolutamente i seguenti sintomi caratteristici invece nella miopatia:

1) *Lassezza dei ligamenti articolari.* — La trazione esercitata sull'omero non riesce ad allontanare la testa dalla cavità glenoidea della scapola di tanto da riuscire apprezzabile ad un controllo radiologico: neppure nei due bambini Proietti a muscolatura del cinto scapolare, se non alterata, per lo meno notevolmente gracile: neppure nel maggiore dei due fratelli P..., che presenta alterazioni muscolari evidenti agli arti superiori.

2) *Compromissione del diaframma nella porzione lombare.* — Osservata radioscopicamente anche in posizione laterale la porzione posteriore del diaframma dimostra un'attività perfettamente normale.

3) *Diminuita escrezione urinaria di azoto totale.* — La quantità di azoto totale eliminata attraverso le urine, nella miopatia fortemente diminuita, si presenta nei casi nostri entro limiti normali.

L'assenza di questi 3 sintomi, sopratutto del primo, può servire, in casi dubbi, come criterio di diagnosi differenziale.

L'assenza, nella amiotrofia tipo Charcot-Marie, dei disturbi di eccitabilità e di ricambio muscolari caratteristici e costanti nella miopatia distanzia ancor più fra loro queste due forme. Nella miopatia, le alterazioni della muscolatura striata sono primitive, sistemiche, eredofamigliari; nella amiotrofia di Charcot-Marie esse sono secondarie alla lesione nervosa: nella prima esse modificano il ricambio tanto dei corpi creatinici quanto della mioglobina: nella seconda il ricambio muscolare, malgrado i fatti di atrofia, non presenta deviazioni apprezzabili.

Nella amiotrofia di Charcot-Marie i nostri esami cronassimetrici mettono in evidenza uno stato di minore efficienza forse congenito ma certamente famigliare dei nervi degli arti sopratutto nella loro porzione distale, in relazione cioè ai cilindrassi di maggior lunghezza. Si tratta di una debolezza costituzionale a fondo organico, probabilmente strutturale, displasico, di quelle

porzioni di nervi che per primi noi vediamo nella malattia, ammalare, tanto che a questa deficienza, che, sospettata da molti AA. precedenti, a noi è stato possibile di obbiettivare, si è autorizzati di dare veramente il significato di una predisposizione anche nel senso di localizzazione specifica. Nei nostri casi non ci è stato possibile dimostrare il carattere ereditario, lacuna che cercheremo di colmare non appena a disposizione nuovi casi. Non è però da rifiutare, nei casi nostri, importanza alle forme infettive acute o ai traumi, esercitati su tali condizioni di minore resistenza, per concorrere a rendere evidenti i disturbi di funzione. Non ci è stato possibile invece, nei casi nostri, metter in evidenza la particolare causa che, agendo su questo stato displasico dei nervi, lo trasforma in malattia a carattere invasivo e progressivo. Non può esser pensato, per questo, ad un fatto di carenza azotata di cui mancano, nei nostri P. i segni: la lesione pancreatica che ha tanta importanza nella miopatia, è qui completamente assente.

Unico dato che fa veramente riflettere è l'insorgere nella famiglia Proietti della malattia, in tutti i bambini, a distanza di qualche mese dal termine dell'allattamento, quasi che venisse o a mancare una difesa naturale o, più verisimilmente, ad istituirsi una carenza.

Problema del tutto oscuro quando si voglia attenersi ai fatti e sopratutto ai dati dimostrati dai nostri casi, gli unici, finora, studiati in questo senso.

Altre osservazioni forse potranno meglio illuminare.

RIASSUNTO.

L'A. in due famiglie di amiotrofici tipo Charcot-Marie non trova nessuno nè dei disturbi sistemici di eccitabilità nè delle deviazioni di ricambio della muscolatura striata (corpi creatinici, mioglobina): mette in evidenza dei disturbi di eccitabilità dell'estremo distale dei nervi degli arti, in relazione ai cilindrassi più lunghi, alterati nei soggetti a tipo di displasia congenita famigliare. Non esistono nella forma nè fatti di carenza azotata nè lesioni pancreatiche.

BIBLIOGRAFIA.

BING. D. A. kl. Med., 85, 1905.
BOURGUIGNON. *La Chronaxie chez l'homme*. Paris, 1923; éd. Masson.
CAMPBELL. J. of nerv. ment. dis., 1900, 5.
CHARCOT e P. MARIE. Revue de méd., 1886, pag. 97.
D'ANTONA. Min. med., 26, 335, 1935.
DE LISI. Riv. patol. nerv. ment., 31, 390, 1926.
DONKIN. Brain, 13, 456, 1890.
EULEMBURG. Neurol. Cbi.,1889, 7.
FIORE. *Trattato italiano di pediatria.*
FOIX e MARINESCO. Encéphale, 19, 8, 1924.
HAMMOND. Diseases of the nervous system, 1876.
HERTZOG. Med. Klin., 1926.
HOFFMANN. Arch. f. Psych., 20, 660, 1889; D. Ztschr. f. Nervenheilk., 1, 95, 1891.
JACOBY. N. Y. med. J., 1894, 259.
JEOFFROY. Soc. méd. Hôp. Paris, 1886.
KEN KURÉ. Kli. Wo., 1, 68, 1930.
LEVI. Riv. crit. clin. med., 8, 1, 1907.
MARINESCO. Arch. de méd. exp. et anat. path., 1894, 6.

MELDOLESI. *La miopatia primitiva progressiva.* Roma, 1935, ed. L. Pozzi.
ORMEROD. Brain, 7, 1884.
OPPENHEIM e CASSIRER. D. Ztschr. Nervenheilk., 10, 143, 1897.
SAINTON. Nouv. Icon. Salp., 2,1899; 5, 1902.
SPOLVERINI. R. Acc. Medica, Roma, 1936.
STIEFFLER. Ztschr. f. Heilk., 27, 8, 1906.
SCHULTZE. Berl. kl. W., 1884, 41; D. med. W., 1905.
VIZIOLI. R. Acc. med. Napoli, 1889.
WERTHEMANN. Z. Neur., 111, 1927.
WOLLNEY. D. Ztschr. Nervenheilk., 82, 1924.

II.

ISTITUTO DI CLINICA MEDICA GENERALE E TERAPIA DELLA R. UNIVERSITÀ DI PADOVA.
Direttore: Prof. A. GASBARRINI.

Azione dell'adrenalina sui gas del sangue arterioso e venoso.

G. SOTGIU, assistente e docente — L. BENACCHIO, assistente volontario.

Lo studio dei gas del sangue, se è stato largamente applicato nella fisiologia sperimentale con gli studi classici di Bert, Hüffner, Zuntz e Loewy, Bohr, cui dobbiamo i dati essenziali relativi a questo importante capitolo della fisiologia, e con quelli più recenti di Barcroft, Haldane, van Slyke, ecc. rivolti a precisarne i particolari, non hanno avuto altrettanto sviluppo nel campo della fisiopatologia umana. È sembrato forse che poco ci si potesse aspettare da un tema in cui, come in ben pochi altri, tutto ci appare chiaro e logico, ben molte essendo le nostre conoscenze sul significato dei due principali gas del sangue, O_2 e CO_2, e sulle leggi che ne regolano il comportamento.

È possibile invece che molto di oscuro resti ancora, e non solo nell'ambito della patologia, ma anche in quello della fisiologia. È certo che il significato dei gas del sangue è ben noto in quanto essi sono espressione degli scambi respiratori che si svolgono tra aria alveolare e sangue, tra sangue e tessuti e viceversa. Sono anche assai ben note le condizioni fisico-chimiche e chimiche che presiedono a questi scambi, ed i fattori che ne regolano le variazioni, illustrati soprattutto dallo studio del comportamento delle curve di dissociazione (Bohr, Loewy, Krogh, ecc.) in rapporto alle variazioni del pH, dell'equilibrio salino, ecc. Ma la rispettiva correlazione di questi diversi fattori in rapporto alle singole condizioni metaboliche, fisiologiche e patologiche che si possono verificare, non è stata presa in considerazione, dovendo le leggi generali già note necessariamente spiegare ogni singola evenienza. In realtà per altro lo studio di ciascuna di queste non può non apparire senza importanza.

E ci dovremmo aspettare che il contenuto in gas del sangue cambi non solo in rapporto alle note leggi che regolano direttamente il loro comportamento in questo mezzo, ma anche in rapporto alle esigenze dei tessuti di O_2, alla loro ricchezza in CO_2, alla loro capacità di assumerne e rispettivamente di cederne, che dipendono non solo dalle condizioni circolatorie, ma anche in

certe particolari evenienze da influenze chimiche che agiscono primitivamente sui tessuti, sulla loro capacità e necessità di assumere o cedere i due gas.

Dobbiamo dire peraltro che, piuttosto che da queste considerazioni di ordine generale, noi siamo stati tratti a questi studi dall'osservazione di una certa differenza di colore che vedevamo farsi in sangue trattato con insulina in vitro, agitato all'aria, in confronto a sangue senza insulina, in determinate condizioni (con la tecnica del Loewy, per stabilire la capacità dei globuli rossi di fissare glucosio. (V. Sotgiu. *Il Morgagni*, n. 16, 1930); e dall'osservazione che una simile differenza di colore, molto più marcata, assume generalmente il sangue circolante dei soggetti in ipoglicemia insulinica. È ai nostri studi sull'*insulina* che si connettono strettamente le attuali ricerche, ed è necessario perciò che ci tratteniamo brevemente a ricordarne l'importanza ed il significato.

Il fenomeno in vivo era già stato osservato da altri AA., ma, per quanto a noi è noto, soltanto Klein e Holtzer, Olmsted e Taylor, Deulofeu lo controllarono col dosaggio dei gas del sangue.

Le loro ricerche sono scarse e incomplete. Klein e Holtzer hanno determinato in 10 casi la saturazione in O_2 del sangue venoso sotto l'azione dell'insulina (in qualche caso anche il contenuto in CO_2 del sangue arterioso e venoso) senza riferire la quantità assoluta di O_2 e, soprattutto, senza determinare un confronto. Ma il dato da essi ottenuto (col metodo di Barcroft), che nel sangue venoso, prelevato durante l'azione dell'insulina si trovano valori di saturazione molto alti, quali si hanno normalmente nel sangue arterioso (94-96 %), è certo di per sè eloquente.

Il reperto contrario hanno invece ottenuto gli AA. americani, ma sugli animali, ed in condizioni tali da sminuire il valore fisiologico del reperto. Olmsted e Taylor operarono su gatti decapitati o decerebrati, trovando con l'apparecchio di Haldane una lieve diminuzione della saturazione ed un aumento della capacità di O_2 del sangue arterioso, come pure della concentrazione di emoglobina; una frequente diminuzione dello stesso valore nei conigli. Gli animali venivano fortemente insulinizzati, sì da arrivare in quasi tutti i casi alle convulsioni. Deulofeu trovò (col metodo di Harris) un'irregolare diminuzione della saturazione nel sangue venoso, in 5 cani, con dosi altissime di insulina (2,5-8 uniti pro kilo).

Noi, in una serie di ricerche abbastanza numerose, in cui il dosaggio dei gas era eseguito con l'apparecchio manometrico di van Slyke e O' Neill, abbiamo potuto dimostrare che sia in vitro che in vivo l'insulina determina un aumento delle capacità di O_2 del sangue: *in vitro* il sangue saturato di O_2 ne assume maggiore quantità in presenza di insulina, in proporzione varia, da un minimo di + 0,5 % ad un massimo di + 8,6 % rispetto ai controlli, mentre il contenuto in CO_2, diminuiva quasi sempre corrispettivamente, da un massimo — 23,3 % ad un minimo di — 1,3 %. Ricerche collaterali rivolte a valutare l'interferenza dovuta al pH ed alla ipotonicità della soluzione di insulina stabilivano che l'azione di questa doveva, per questi fattori agenti di per sè in senso opposto, ritenersi se mai notevolmente maggiore di quanto risultasse dai dati bruti.

Riportiamo di quelle ricerche qualche esempio (tab. I).

TABELLA I.

(*Azione dell'insulina sui gas del sangue* in vitro).

N.	sangue cc.	sol. fis. cc.	insul. cc. (U. C.)	O_2 vol. %	Differenza vol	Differenza %	CO_2 vol. %	Differenza vol.	Differenza %
2	3	0,20	—	18,36	—	—	35,17	—	—
	3	—	0,20 (5	19,53	+ 1,17	+ 6,4	31,48	— 3,69	— 9,0
3	3	0,12	—	15,72	—	—	34,54	—	—
	3	—	0,12 (5)	15,93	+ 0,21	+ 1,3	26,50	— 8,04	— 23,3
4	3	0,25	—	17,42	—	—	26,10	—	—
	3	—	0,25 (3)	17,51	+ 0,09	+ 0,5	24,33	— 1,77	— 6,8
5	3	0,25	—	18,13	—	—	32,07	—	—
	3	—	0,25 (5)	19,08	+ 0,95	+ 5,2	29,15	— 2,92	— 9,1

In vivo nel sangue arterioso trovavamo in tutti i casi, nell'uomo, un aumento del contenuto in O_2 (minimo + 1,5 %, massimo + 36,6 %) e quasi sempre una diminuzione lieve del CO_2; nel sangue venoso, quasi costantemente, un aumento spiccato del O_2 (fino ad un massimo di + 43,4 %) ed una modica diminuzione del CO_2. Anche di queste ricerche riportiamo qualche breve esempio (tab. II).

TABELLA II.

(*Azione dell'insulina sui gas del sangue* in vivo).

N.	Caso	insulina U. C.	Sangue	Tempo	O_2 vol. %	Differenza vol.	Differenza %	CO_2 vol. %	Differenza vol.	Differenza %	glicemia g. ‰
2	Co. Ro	14	S. arterioso	Prima	12,14	—	—	52,27	—	—	—
				Dopo	15,09	+ 2,95	+ 24,5	51,49	— 0,78	— 1,4	—
			S. venoso	Prima	10,39	—	—	55,87	—	—	0,98
				Dopo	13,00	+ 2,61	+ 25,3	55,93	+ 0,06	+ 0,1	0,56
3	Me. An	15	S. arterioso	Prima	17,07	—	—	44,33	—	—	—
				Dopo	19,12	+ 2,05	+ 12,0	41,63	— 2,70	— 5,6	—
			S. venoso	Prima	9,39	—	—	46,02	—	—	0,96
				Dopo	13,39	+ 4,00	+ 42,5	47,14	+ 1,12	+ 2,4	0,66
4	Co. Am	10	S. arterioso	Prima	14,86	—	—	41,20	—	—	—
				Dopo	18,36	+ 3,50	+ 23,6	40,44	— 0,76	— 1,8	—
			S. venoso	Prima	14,71	—	—	41,78	—	—	1,04
				Dopo	16,50	+ 1,79	+ 12,1	42,58	+ 0,80	+ 1,9	0,68

La spiegazione dei fenomeni che noi abbiamo osservati è quanto mai ardua. Limitandoci a quelli in vivo, qui conviene che ricordiamo soltanto, in

modo molto succinto, i più importanti fattori che vanno presi in considerazione.

Le modificazioni circolatorie verosimilmente prodotte dall'insulina, possono ben spiegare la minore « venosità » del sangue venoso, come accade in tutte le condizioni che comportano aumento della velocità di corrente. Da ricerche di Edward e Page risulta che l'insulina diminuisce sensibilmente le resistenze periferiche. Ad essa infatti compete, secondo Petersen e Müller, un'azione vasodilatatrice periferica. Finalmente Bielchowski ha dimostrato che nello shok insulinico c'è un aumento della velocità di corrente.

Le modificazioni umorali in senso alcalotico, anche a prescindere da eventuali azioni più o meno specifiche dell'insulina, accentuano, com'è noto, la convessità della curva di dissociazione ossiemoglobinica, causando una maggiore assunzione di O_2, ad una data tensione di CO_2, e correlativamente una meno facile cessione di esso a livello dei tessuti, tenuto conto che l'alcalosi insulinica è così arteriosa che venosa, ed è da classificare tra le alcalosi non gassose, secondo la nomenclatura di Haldane.

La curva di dissociazione dell'ossiemoglobina non solo dipende dalla pressione parziale del CO_2 (Bohr, Krogh, Hasselbach), assumendo il sangue tanto più facilmente e tanto meno facilmente cedendo O_2, quanto minore è tale pressione; ma dipende anche dalla quantità e qualità degli elettroliti, come hanno dimostrato Barcroft, Hill ed i loro collaboratori: derivando così più o meno dalla linea di iperbole che presenta una soluzione neutra di Hb pura, secondo il classico reperto di Hüffner. Barcroft e Hill, sulla base di loro lunghe ricerche, hanno trovato che queste variazioni obbediscono a norme che possono essere riassunte ed espresse con una formula (formula di Hill), secondo cui la saturazione percentuale in O_2 del sangue (y) è proporzionale alla pressione dell'O_2 stesso (x) moltiplicata per una costante (k) che dipende dalla tensione di CO_2 e dal comportamento degli elettroliti.

$$\left(\frac{y}{100} = \frac{k\text{-}x\ 2{,}5}{1 + k \, . \, x\ 2{,}5}\right).$$

Questa costante varia da individuo ad individuo, mantenendosi fissa a parità di condizioni fisiologiche. Le modificazioni biochimiche formanti i quadri dell'alcalosi in genere portano ad un aumento di questa costante.

Non ci consta che sia stata di proposito studiata l'influenza su di essa dell'insulina. Possiamo però ricordare che in un'altra condizione ormonica che porta arterializzazione del sangue venoso, cioè dopo pituitrina, la curva di dissociazione dell'ossiemoglobina è stata trovata anzi leggermente abbassata (Geiling, Eastmann e De Lawder). È da escludere quindi che l'arteriosità del sangue venoso dipenda da incapacità del sangue stesso a cedere il suo O_2 ai tessuti.

Le modificazioni della crasi (aumento dei globuli rossi, aumento dell'emoglobina, Olmsted e Taylor, Villa, Jacchia, nostre ricerche) spiegano o contribuiscono a spiegare l'aumento assoluto del contenuto in O_2 anche del sangue arterioso.

Infine le modificazioni metaboliche stesse dell'insulina indotte a livello dei tessuti possono rendere ragione, anche a parità di regime circolatorio, di una diminuita « venosità » del sangue venoso. Mentre da un lato l'entità delle ossidazioni globali non sarebbe aumentata sotto l'azione dell'insulina (Perlz-

weig, Staub, Kellaway e Hughes, Ducceschi, ed a.) o addirittura diminuirebbe (Gabbe, Campbell e Dudley, ecc. Non mancano però AA. che la trovano aumentata: Macleod, Dale, Bernahrd); dall'altro è certo che nei tessuti (periferici) vengono bruciati esclusivamente o quasi carboidrati (praticamente glucosio) e pertanto, a parità di calorie sviluppate, viene risparmiato O_2. Infatti per la particolare struttura chimica dei carboidrati, la loro combustione richiede un numero di O_2 uguale al numero di atomi di C, mentre nella distruzione combustiva di una molecola grassa o proteica, oltre all'O_2 necessario per formare CO_2, altro ne occorre per ossidare atomi di H a H_2O, non trovandosi H ed O già nella proporzione di 2:1 come nella molecola di glucosio.

Queste ricerche non hanno solo un grande interesse dottrinale, ma anche un riferimento pratico più immediato di quanto comunemente si possa pensare.

È noto che l'ossigeno terapia sotto diverse forme (dimora dei diabetici in camera con atmosfera ad alta tensione di ossigeno, iniezioni di O_2 per via ipodermica) è stata applicata da diversi AA. con risultati meritevoli di attenzione, mentre è noto dai loro stessi studi che realmente la somministrazione di O_2 sotto queste diverse forme è capace di abbassare notevolmente la glicemia (Jacoby, Rubinstein, Weinstein, ecc.). Sembra quindi necessario ammettere che nel diabete esista un disturbo dell'ossidazione, del quale certo finora non si è tenuto il dovuto conto, e che potrebbe avere una cospicua importanza patogenetica.

Dalle ricerche di cui abbiamo parlato, siamo stati condotti a saggiare nello stesso tempo l'azione dell'adrenalina, non perchè sia più da ravvisare in questa l'agente patogeno che scatena la sindrome diabetica, come già sostenne qualche A. (Zuelzer ed a.) ma perchè certamente l'ormone in parola ha nell'organismo molti effetti opposti a quelli dell'insulina, e perchè dalla sua azione sarebbe stato forse possibile ottenere qualche elemento utile alla spiegazione dei fatti già osservati.

Prima di noi, soltanto Geiling e De Lawder, per quanto ci è noto, hanno rivolto la loro attenzione ai gas del sangue dopo adrenalina. Essi però hanno studiato soltanto l'O_2 del sangue venoso negli animali. L'hanno trovato aumentato sensibilmente nella maggior parte dei casi. Hanno trovato anche un aumento della capacità di O_2. Tali modificazioni sarebbero molto spiccate se la ricerca viene eseguita su animali smilzati.

Citiamo anche Campbell, che ha descritto dopo adrenalina un aumento della tensione di CO_2, ed una diminuzione di quella di O_2 nei tessuti (in una capace bolla d'aria iniettata sotto la cute o nella cavità peritoneale). Possono essere qui appena ricordate le ricerche di Pico Estrada e Deulofeu, che hanno descritto una diminuzione della saturazione in O_2 del sangue venoso nella insufficienza surrenalica, con un incostante aumento della capacità di O_2 ed una sensibile diminuzione del CO_2.

La maggior parte delle nostre ricerche è stata fatta in soggetti degenti nella nostra Clinica per malattie varie, quasi tutti soggetti praticamente sani, portatori di affezioni croniche di lieve entità, tutti apiretici, senza lesioni dell'apparecchio circolatorio, respiratorio e del metabolismo. Abbiamo però esteso le ricerche anche a qualche individuo che non si trovava in tali con-

Azione dell'adrenalina

Numero	Nome	Malattia	Tempo	Sangue arterioso — O_2 conte-nuto vol. %	O_2 differ. assol.	O_2 differ. %	O_2 capa-cità vol. %	O_2 satura-zione %	CO_2 conte nuto vol. %	CO_2 differ. assol.	CO_2 differ. %	CO_2 dopo satura-zione di O_2
1	Vien. Guerrina	Conval. reum. art.	Prima	16,30			17,45	93,4	47,34			22,45
			Dopo	16,52	+ 0,22	+ 1,3	17,45	94,6	46,72	— 0,62	— 1,3	22,15
2	Pav. Emilia	Cisti ovarica	Prima	12,02			—	—	49,30			—
			Dopo	12,50	+ 0,48	+ 4,0	—	—	46,46	— 2,84	— 5,8	—
3	Del M. Savinia	Append. cron.	Prima	15,27			17,40	87,7	50,71			17,79
			Dopo	15,38	+ 0,11	+ 0,7	16,90	91,0	47,53	— 3,18	— 6,2	18,20
4	Guerr. Linda	Esiti pleurite	Prima	15,01			—	—	44,32			—
			Dopo	15,71	+ 0,70	+ 4,6	—	—	41,10	— 3,22	— 7,2	—
5	Frass. Antonio	Colite cronica	Prima	16,68			18 04	92,2	47,77			17,05
			Dopo	16,76	+ 0,08	+ 0,7	18,32	91,5	44,53	— 3,24	— 6,7	15,61
6	Bind. Maria	Encefalite	Prima	16,50			17,98	92,3	44,81			19,15
			Dopo	17,24	+ 0,74	+ 4,2	18,00	92,4	38,00	— 6,81	—15,1	18,63
7	Ben. Giuseppe	Febbre ondul.	Prima	16,78			—	—	47,24			—
			Dopo	17,83	+ 1,05	+ 6,2	—	—	45,23	— 2,01	— 4,2	—
8	Bertol. Antonio	Conval. empiema	Prima	13,71			16,17	85,7	45,48			19,31
			Dopo	14,48	+ 0,77	+ 5,6	16,17	83,6	41,10	— 4,38	— 9,4	19,15
9	Nic. Elsa	Periton. specif.	Prima	14,42			—	—	44,74			—
			Dopo	14,42	0	0	—	—	39,81	— 4,93	—11,0	—
10	Folar. Mario	Conval. malaria	Prima	16,52			—	—	45,77			—
			Dopo	16,97	+ 0,45	+ 2,7	—	—	43,12	— 2,65	— 4,9	—
11	Cusin. Vittorio	Emiplegia	Prima	—	—	—	—	—	—	—	—	—
			Dopo	—	—	—	—	—	—	—	—	—
12	Mind. Maria	Epatite	Prima	18,23			19,34	96,4	41,01			19,85
			Dopo	18,23	0	0	19,50	92,3	39,60	— 1,41	— 3,4	20,12
13	Ramp. Giovanni	Pleur. essud.	Prima	15,14			—	—	47,57			—
			Dopo	16,19	+ 1,05	+ 6,9	—	—	44,45	— 3,12	— 6,5	—
14	Biss. Antonio	Conval. malaria	Prima	13,55			15,83	85,5	45,35			16,10
			Dopo	14,41	+ 0,86	+ 6,3	16,05	83,9	43,48	1,87	— 4,1	15,70
15	Trevico Gilda	Esiti pleurite	Prima	18,78			19,88	94,9	45,68			17,56
			Dopo	19,03	+ 0,25	+ 1,3	19,50	90,4	41,58	— 4,10	— 8,9	17,51
16	Cond. Luigi	Neopl. intest.	Prima	—	—	—	—	—	—	—	—	—
			Dopo	—	—	—	—	—	—	—	—	—
17	Disp. Orazio	Append. cron.	Prima	15,30			21,90	70,2	50,36			15,24
			Dopo	16,11	+ 0,81	+ 5,2	21,98	73,8	47,51	— 2,85	— 5,6	14,15
18	Bett. Narciso	Gastrite cron.	Prima	19,77			21,85	90,6	42,59			16,28
			Dopo	20,70	+ 0,93	+ 4,7	22,08	93,7	39,45	— 3,14	— 7,1	14,01
19	For. Mario	Conval. polmon.	Prima	15,33			—	—	43,70			—
			Dopo	16,05	+ 0,72	— 4,6	—	—	40,01	— 3,69	— 8,4	—

sui gas del sangue. TABELLA III.

Sangue venoso									Glicemia g. ‰	Polso	Pressione mx.	Respiro
O_2					CO_2							
contenuto vol. %	differ. assol.	differ. %	capacità vol. %	saturaz. %	contenuto vol. %	differenza assoluta	differenza %	dopo saturaz. con O_2				
9,60			16,84	57,0	53,59			22,09	0,89	80	105	23
14,10	+ 4,50	+ 45,8	17,45	80,8	47,84	— 5,75	— 17,5	24,60	1,15	102	114	30
9,66			—	—	65,41			—	1,09	76	107	24
10,66	+ 1,00	+ 10,3	—	—	60,32	— 5,09	— 7,7	—	1,20	80	107	28
12,32			17,14	71,8	53,13			20,46	1,07	104	104	26
13,70	+ 1,38	+ 11,2	17,72	77,2	49,71	— 3,42	— 6,4	17,21	1,68	120	108	30
11,16			17,16	65,3	51,38			14,60	0,79	68	104	—
13,34	+ 2,18	+ 19,5	16,91	79,0	45,72	— 5,66	— 11,0	16,50	1,50	96	112	—
9,79			18,11	54,8	54,27			20,05	1,23	56	98	19
14,88	+ 5,09	+ 51,9	18,11	82,4	47,23	— 7,04	— 12,9	18,13	1,82	76	118	23
14,13			17,88	79,5	46,32			20,45	1,10	90	94	22
13,98	— 0,15	— 1,0	17,85	79,1	40,76	— 5,56	— 11,9	19,51	2,09	130	112	25
7,80			—	—	54,56			—	0,88	65	106	—
9,03	+ 1,23	+ 15,8	—	—	49,27	— 5,29	— 9,7	—	1,14	86	114	—
12,18			16,00	76,4	48,74			20,72	0,75	130	115	28
13,09	+ 0,91	+ 7,4	16,17	89,4	45,60	— 3,14	— 6,5	20,32	0,93	142	115	29
10,78			—	—	50,94			—	1,02	74	95	—
12,74	+ 1,96	+ 18,1	—	—	43,11	— 7,83	— 15,3	—	1,20	88	98	—
12,77			—	—	48,44			—	0,97	64	105	24
11,23	— 1 54	— 12,0	—	—	47,62	— 0.82	— 1,6	—	1,44	74	110	26
13,59			—	—	49,15			—	0,90	—	—	—
12,50	— 1,09	— 8,0	—	—	47,03	— 2,12	— 4,1	—	1,28	—	—	—
10,15			19,91	50,7	49,61			20,76	0,91	63	92	24
12,03	+ 1,88	+ 18,5	19,05	63,5	46,52	— 3,09	— 6,2	20,50	1,21	72	110	26
5,78			—	—	55,82			—	0,97	70	115	22
7,28	+ 1,50	+ 26,2	—	—	53,83	— 1,99	— 3,4	—	1,23	76	118	24
11,91			16,37	72,5	49,80			15,59	0,80	52	102	18
10,90	— 1,01	— 8,8	16,57	68,4	48,74	— 1,06	— 2,1	15,14	1,18	66	130	22
11,45			18,95	63,8	49,05			18,02	1,01	70	110	20
12,07	+ 0,62	+ 5,4	19,15	63,0	46,76	— 2,29	— 5,2	18.29	1,27	90	122	24
11,43			—	—	54,89			—	0,95	62	132	20
9,30	— 2,13	— 18,6	—	—	52,15	— 2,74	— 4,9	—	1,20	74	138	22
11,63			21,74	53,2	55,59			15,78	1,01	64	125	20
11,94	+ 0,11	+ 0,94	21,23	54,0	51,04	— 4,55	— 8,1	15,70	1,11	82	118	22
17,19			21,85	78,8	49,15			14,14	0,88	55	124	26
18,12	+ 0,93	+ 5,4	21,49	84,3	46,11	— 3,04	— 6,4	13,82	1,00	74	135	30
11,90			—	—	46,41			—	0,95	62	95	18
13,11	+ 2,21	+ 18,4	—	—	42,30	— 4,11	— 8,7	—	1,19	68	109	20

dizioni, per vedere se per avventura non trovassimo in questo una diversa azione dell'adrenalina.

Al paziente a digiuno veniva iniettata intramuscolarmente 1 cc. di soluzione di adrenalina all'1 ‰ di sicura efficacia (v. nelle tabelle controlli del polso, pressione, respiro e glicemia). Prima ed un'ora dopo si prelevavano campioni di sangue venoso (vv. della piega del gomito) e arterioso (a. radiale, in cui si dosavano il O_2 e il CO_2 con l'apparecchio di Van Slyke e O' Neill. Per le modalità tecniche della puntura dell'arteria, della raccolta del sangue fuori del contatto dell'aria e del dosaggio dei gas rimandiamo al nostro precedente lavoro.

Ripetiamo che l'esattezza e la sensibilità dell'apparecchio manometrico, quando si usino tutte le cautele minutamente descritte e raccomandate dagli AA. e se ne faccia una buona pratica, sono le più grandi che si possano desiderare.

Oltre al contenuto in O_2 e CO_2, venne determinata anche in quasi tutti i casi la capacità in O_2, saturando il sangue stesso per agitazione in ambiente di O_2 (colonne 7 e 16), per poter valutare il grado di saturazione del sangue circolante (colonne 8 e 17). Nel sangue saturato di O_2 veniva poi ancora determinato il contenuto in CO_2 (colonne 12 e 21). I risultati sono riferiti nella tabella 3. La glicemia è stata determinata col micrometodo di Hagedorn-Jensen. Quanto ai valori assoluti, particolarmente dell'O_2, nel sangue arterioso e venoso, rimandiamo a quanto abbiamo detto nel nostro precedente lavoro.

I risultati si possono così riassumere:

Nel sangue arterioso: il contenuto in O_2 è leggermente aumentato dopo l'adrenalina, in 15 su 17 casi. L'aumento varia da un minimo di 0,7 % ad un massimo di 6,9 %. La capacità di O_2 si mantiene all'incirca costante: il grado di saturazione quindi presenta anch'esso lievi oscillazioni in più, in 15 casi.

Il CO_2 presenta in tutti i casi una sensibile diminuzione.

Nel sangue venoso: aumento del contenuto di O_2, in 13 casi su 19, spesso assai rilevante, sino a 51,9 %; valore invariato in un caso (n. 2) lieve diminuzione in 5 casi (n. 6, 10, 11, 14, 16); capacità di O_2 invariata (solo sensibile aumento nel caso n. 1), grado di saturazione aumentato relativamente all'aumentato contenuto; diminuzione costante del contenuto in CO_2.

Quanto alle eccezioni, dobbiamo dire che esse non sembrano essere in relazione con una mancata efficacia dell'adrenalina, o con un anomalo reagire dei soggetti ad essa poichè non troviamo corrispondenza tra i dati riferiti ed i casi in cui la risposta glicemica o del polso, della pressione o del respiro sono state in qualche modo anormali (iperglicemia esagerata nei casi 3, 4, 6; pressione invariata nei casi 2, 8, 9).

Dato il comportamento della capacità in O_2, appariva a priori non necessario studiare se anche in vitro si verificassero modificazioni. Abbiamo tuttavia voluto provare, a somiglianza di quanto avevamo fatto con l'insulina, tenuto conto anche del fatto che appunto le modificazioni da insulina trovate in vitro sembrarono essere per più ragioni assai differenti, nel loro significato, da quelle trovate in vivo.

A 5 cc. di sangue fluorurato aggiungevamo una piccola quantità (0,10-0,20 cc.) di una soluzione 1 ‰ di adrenalina, più un eguale valore di solu-

zione clorosodica 1,8 % per compensare l'ipotonicità della soluzione di adrenalina. Nei controlli, veniva aggiunto soltanto un volume corrispondente di soluzione clorosodica fisiologica 0,9 %. I campioni venivano saturati di O_2 agitandoli all'aria per 5', poi si procedeva al dosaggio dei gas (Tabella IV).

TABELLA IV.
(*Azione dell'adrenalina sui gas del sangue*, in vitro).

Ric. n.	MATERIALE	O_2 vol. %	CO_2 vol %
1	Sangue trattato con soluzione fisiologica	17,16	14,57
	» » » adrenalina isoton.	16,95	16,11
2	» » » soluzione fisiologica	14,52	18,70
	» » » adrenalina isoton.	15,01	20,51
3	» » » soluzione fisiologica	15,31	24,15
	» » » adrenalina isoton.	16,93	23,20
4.	» » » soluzione fisiologica	13,15	17,03
	» » » adrenalina isoton.	12,50	18,17
5.	» » » soluzione fisiologica	14,05	15,31
	» » » adrenalina isoton.	14,05	15,03
6	» » » soluzione fisiologica	16,87	20,15
	» » » adrenalina isoton.	16,98	22,87
7.	» » » soluzione fisiologica	15,21	16,93
	» » » adrenalina isoton.	15,21	16,87
8	» » » soluzione fisiologica	17,12	22,90
	» » » adrenalina isoton.	17,04	22,03
9	» » » soluzione fisiologica	14,60	18,61
	» » » adrenalina isoton.	15,11	20,15
10.	» » » soluzione fisiologica	16,31	19,45
	» » » adrenalina isoton.	15,89	17,91

I dati della tabella indicano che, a differenza di quanto si ottenne con l'insulina, non si è avuta qui alcuna modificazione univoca del contenuto (e capacità) in O_2, che nella maggior parte dei casi si manteneva invariato, altre volte presentava lievi oscillazioni in più od in meno. Il CO_2 presentava, al solito, modificazioni più evidenti, generalmente in senso opposto al O_2, anche esse incostanti.

Esclusa quindi un'azione primitiva e diretta dell'adrenalina sul sangue — già a priori poco verosimile — occorre cercare di rendersi ragione dei fenomeni trovati.

È possibile che la minore venosità del sangue refluo fosse determinata da una minore assunzione di O_2 da parte dei tessuti, in rapporto alle modificazioni metaboliche provocate dall'adrenalina?

Non possiamo qui ricordare quanto oggi è noto su questo argomento, poichè ci dilungheremo eccessivamente. Diciamo soltanto che le modificazioni oltremodo complesse, che l'adrenalina imprime al metabolismo, sia centrale (epatico) che periferico (muscolare), direttamente o mediante eccitazione delle vie simpatiche, non ci sembra possano spiegare i detti fenomeni. Le dette modificazioni, mentre da un lato convergono in una tendenza all'acidosi (Mendel, Gigon e Bauch, Underhill, Gottschalk, Greppi e collaboratori), dall'altro non portano ad una diminuzione, sì bene ad aumento globale delle ossidazioni (Gherardini, Lami, ecc. Recenti ricerche di Hoden su tessuti isolati). Nel fegato, è oggi riaffermata l'azione glicogenolitica dell'ormone midollo-surrenale (Eadie, recenti ricerche di C. F. Cori e G. T. Cori); nei muscoli secondo gli stessi AA. essa blocca la resintesi del glicogeno, mentre deve ritenersi tuttora incerta l'origine dell'acido lattico (epatico o muscolare) che per sua influenza si versa in copia nel sangue. Complessivamente, sembra che essa provochi un prevalente consumo di proteici; (forse anche di grassi) (Allan, Dickson, Marcovitz, Gherardini, Cassano, ecc.), con particolari modalità riferentesi ad un imperfetto catabolismo (aumento dell'aminoaciduria, aumento del rapporto N aminico: N formolato + N ipobromito, secondo ricerche anche di questa scuola. D'Ignazio). Il prevalente consumo di non — CH, tradito anche e soprattutto da una basso Q. R., ed il non ridotto livello del metabolismo di base comportano, a parità di ogni altra condizione, un maggior consumo di O_2, e quindi, se mai, una maggior sottrazione di O_2 al sangue arterioso da parte dei tessuti.

Occorre pertanto andare alla ricerca di altri fattori capaci di spiegare i fenomeni osservati.

Devono essere certo prese in considerazione le modificazioni del valore ematocritico e del quadro ematico rosso che notoriamente seguono all'adrenalina, con frequente aumento della concentrazione di emoglobina nel sangue (Greppi e coll., Buccianti e Rossi, Geiling, De Lawder, ecc.). Ciò può aver valore per spiegare, più che altro, i pochi reperti ricordati di aumenti della capacità di O_2.

L'iperpnea, modica o cospicua, che entra nel quadro dell'azione adrenalinica, può essere chiamata responsabile della diminuzione della CO_2. Questa, a sua volta potrebbe spiegare l'aumento del O_2 nel sangue arterioso (se è vero che un abbassamento della tensione della CO_2 porta di conseguenza un'elevazione della curva di dissociazione dell'emoglobina) e l'aumento nel sangue venoso per la stessa ragione, perchè il sangue che più avidamente lega O_2, più difficilmente lo libera. Senonchè l'iperventilazione da adrenalina è, come qui vediamo, molto modesta. Se non lo fosse, condurrebbe per azione sua propria ad un'alcalosi, o almeno neutralizzerebbe la tendenza all'acidosi che l'adrenalina determina per altre ragioni cui abbiamo accennato. Non occorre quindi neanche ricordare che del resto le alcalosi da iperventilazione in pratica, per complessi fattori, si associano ad una pronunciata desaturazione di O_2 del sangue arterioso (Meakins e Davies).

Ma noi dobbiamo ancora prendere in esame l'eventuale influenza di un altro fattore, verosimilmente molto importante, che è il regime circolatorio.

È prevedibile che se, per esempio, a parità di altre condizioni, cresce la velocità della corrente sanguigna, meno O_2 sarà sottratto dai tessuti ad una unità di volume di sangue, e meno CO_2 sarà rispettivamente ceduto. avendosi

così una minore « venosità » od una certa « arterializzazione » del sangue venoso. Esistono ricerche e studi che ci permettono di affermare ciò, come vedremo, ed anche di applicarlo ai nostri reperti da adrenalina.

Comunque noi abbiamo istituito appositamente qualche ricerca, per vedere come si modificassero i gas del sangue in condizioni (fisiche) capaci di modificare semplicemente il regime circolatorio nel senso di un aumento della velocità dell'onda sanguigna.

A questo scopo abbiamo studiato i gas del sangue dopo bagno caldo (immersione degli avambracci per 15' in acqua a 45°) ed in bagno freddo (immersione degli avambracci per 15' in acqua a 10°-12°). (Tabella V).

Le ricerche dimostrano concordemente dopo bagno caldo un aumento notevole dell'O_2 del sangue arterioso, un aumento spiccatissimo nel venoso ed un comportamento opposto del CO_2. Minime modificazioni invece dopo bagno freddo.

Il risultato di queste ricerche ci è utilissimo per spiegare il meccanismo ed il significato delle modificazioni trovate dopo insulina e dopo adrenalina. Esse danno perfettamente ragione all'ipotesi da noi già avanzata, che l'acceleramento della corrente dovesse ritenersi uno dei più importanti, se non addirittura l'essenziale fattore delle modificazioni da insulina. Diciamo l'acceleramento della corrente, poichè è noto che per bagno caldo si ha un aumento notevolissimo delle velocità di corrente, sia localmente, sia anche nel circolo generale (Budelmann, Voigt). Ed è appunto per realizzare una condizione in cui per semplici effetti fisici, senza intervento di complesse azioni chimiche ormoniche, si facesse un aumento della velocità circolatoria, che noi abbiamo eseguito le dette ricerche. Che in questo modo si abbia, a parità di altre condizioni, un'arterializzazione del sangue venoso è, come abbiamo detto, ben comprensibile, e ciò non toglie che i tessuti possano liberarsi del CO_2 e riossigenarsi come di norma, o anche meglio.

Naturalmente le dette modificazioni dei gas del sangue si hanno per un vero aumento della velocità di corrente, non per un aumento di pressione o per tachicardia (Stewart) che sia scompagnata da questo effetto.

Meno sappiamo quanto all'effetto del bagno freddo. Secondo Föllmer per bagno freddo totale (di mare) si ha aumento di volume al minuto, insieme ad aumento della frequenza del polso e della pressione. Secondo Dautrebande si troverebbe spesso una discreta arterializzazione del sangue venoso, che però sarebbe dovuta secondo questo A., piuttosto ad una minore richiesta di O_2 da parte dei tessuti; si realizzerebbe così in abbozzo quella condizione che, assai più spiccata, si trova in altri stati, per anomalie tissurali od ematiche, in cui nonostante un'alta ossigenazione del sangue, i tessuti possono assumere troppo poco O_2, come per esempio nell'avvelenamento da cianuri, ed in certe alcalosi. Già Wells ha descritto che il sangue venoso di una regione iperemica (per iperemia attiva) contiene più O_2 e meno CO_2 che quello di un distretto vascolare normale.

Lo studio delle velocità di corrente, condotto da molti AA. in questi anni grazie alla diffusione di metodi di indagine abbastanza facili e sicuri, non è stato applicato quasi da nessuno all'azione dell'insulina e dell'adrenalina. Che l'insulina dia un aumento di questo valore era stato prospettato già da Wiechmann e Koch in base alla semplice osservazione del colore rosso e del più facile sprizzare del sangue ottenuto per puntura del polpastrello, negli

TABELLA V.

N.	Nome	Tempo	SANGUE ARTERIOSO						SANGUE VENOSO					
			O_2 vol. %	Differenza		CO_2 vol. %	Differenza		O_2 Vol. %	Differenza		CO_2 vol. %	Differenza	
				vol.	%		vol.	%		vol.	%		vol.	%
			Ricerche con bagno caldo											
1	Borell. Primo	Prima	16,26	—	—	43,47	—	—	7,95	—	—	52,15	—	—
		Dopo	17,40	+ 1,14	+ 7,0	40,31	— 3,16	— 7,0	17,18	+ 9,22	+ 116,0	42,05	— 10,10	— 19,3
2	Benfen. Tancredi . .	Prima	15,35	—	—	38,12	—	—	8,13	—	—	46,91	—	—
		Dopo	17,67	+ 2,32	+ 15,2	37,03	— 1,09	— 2,2	15,53	+ 7,40	+ 91,0	42,15	— 4,76	— 10,1
3	Sansiv. Attilio . . .	Prima	19,18	—	—	38,15	—	—	12 51	—	—	47,70	—	—
		Dopo	20,00	+ 0,82	+ 4,0	36,72	— 1,43	— 3,1	13,73	+ 1,22	+ 9,75	44,31	— 3,39	— 7,0
4	Rosin. Eugenio . .	Prima	19,70	—	—	42,15	—	—	11,05	—	—	48,19	—	—
		Dopo	20,12	+ 0,42	+ 2,0	42,77	+ 0,62	+ 1,0	16,22	+ 5,17	+ 46,8	44,13	— 4,06	— 8,4
5	Strazza Aldo	Prima	18,05	—	—	40,15	—	—	12,20	—	—	49,51	—	—
		Dopo	18,10	+ 0,05	+ 0,2	39,51	+ 0,64	+ 1,0	17,25	+ 5,05	+ 41,3	46,15	— 3,36	— 6,0
			Ricerche con bagno freddo											
6	Borella Primo . . .	Prima	—	—	—	—	—	—	8,73	—	—	49,50	—	—
		Dopo	—	—	—	—	—	—	8,97	+ 0,24	+ 2,75	49,50	0	0
7	Strazza Aldo	Prima	—	—	—	—	—	—	9,62	—	—	48,13	—	—
		Dopo	—	—	—	—	—	—	10,13	+ 0,51	+ 5,2	47,98	— 0,15	— 0,3

insulinizzati; appariva, come abbiamo detto, senz'altro ammissibile in base alla nostra osservazione del comportamento dei gas del sangue, ed è stato descritto da Bielchowski, almeno per quanto riguarda lo shock insulinico, nel quale egli ha trovato un notevole aumento del volume al minuto col metodo di Grollmann.

Quanto all'adrenalina, sebbene sia da lungo tempo e largamente conosciuta l'azione potente che essa esercita sul circolo, ci mancano elementi per ammettere che essa modifichi in modo netto e costante il regime del volume al minuto e della velocità circolatoria.

Gli studi più recenti al riguardo sono quelli di Barcroft, i quali dimostrano come l'azione dell'adrenalina sia la risultante di due fattori principali che, per quanto a noi interessa, si possono ritenere opposti: da un lato la sua azione sul cuore e sui vasi polmonari, dall'altro l'aumento delle resistenze periferiche. Altrettanto risulta dalle ricerche pure recenti di Volhard e di Prusik.

Si capisce che la velocità di corrente non possa cambiare se non in quanto in un dato soggetto o ad un dato momento possa sopravvalere l'uno sull'altro fattore. Infatti dalle dette ricerche di Barcroft risulta che se si inietta l'adrenalina nell'aorta si ha anzitutto una diminuzione della velocità, prevalendo l'azione periferica del farmaco; se si inietta invece nella giugulare si ha un aumento, almeno iniziale.

Oltre queste indagini non esistono, per quanto ci è noto, che quelle di Lauber, che ha studiato con metodi moderni il comportamento del regime circolatorio dopo iniezione endovenosa di adrenalina: dopo 45''-60'' egli ha trovato un aumento del volume al minuto e del volume d'urto.

Questi reperti adunque dimostrano la verità della nostra supposizione, della stretta dipendenza delle modificazioni dei gas del sangue dopo adrenalina — come pure dopo insulina — dalla modificazione del regime circolatorio ed in modo particolare dalle velocità della corrente sanguigna.

I risultati che abbiamo riferito e le considerazioni che abbiamo svolte bastano a dimostrare — ove fosse necessario — quanto sia interessante lo studio dei gas del sangue per chiarire molti fenomeni fisiologici e patologici. Pertanto tale studio sarà da noi continuato, integrato da altre ricerche rivolte a chiarire la parte che le modificazioni del circolo e le modificazioni del metabolismo hanno nelle genesi dei fenomeni.

Conclusioni.

Dopo adrenalina nell'uomo si verifica un aumento del contenuto in O_2 ed una diminuzione del contenuto in CO_2, lievi nel sangue arterioso, notevoli nel sangue venoso. La capacità di O_2 nei due sangui non presenta alterazioni importanti nè costanti.

In vitro, l'adrenalina, non esercita alcuna netta influenza sui gas del sangue.

Le modificazioni osservate in vivo somigliano a quelle che si ottengono, più spiccate, dopo insulina e, ancora più cospicue, dopo bagno caldo. La loro spiegazione è complessa, ma sembra sia da riferire essenzialmente alle modificazioni circolatorie indotte dall'ormone, particolarmente all'aumento della velocità di corrente periferica, mentre minore importanza va assegnata alle modificazioni della crasi e del metabolismo.

RIASSUNTO.

Gli AA. hanno studiato l'azione dell'adrenalina — come già dell'insulina — sui gas del sangue in vivo ed in vitro. Hanno studiato inoltre l'influenza del bagno caldo e freddo locale (arto superiore), sui gas del sangue, col metodo di Van Slyke e O' Neill.

Hanno trovato dopo adrenalina costantemente un aumento del contenuto in O_2 ed una diminuzione del contenuto in CO_2 nel sangue arterioso e venoso, più cospicui in questo che in quello, scarse modificazioni della capacità e della saturazione in O_2. Analoghe, più intense modificazioni si trovano dopo bagno caldo.

La considerazione dei possibili fattori causali conduce ad ammettere che scarsa importanza si debba attribuire alle modificazioni metaboliche e della crasi prodotte dall'adrenalina, e che esse siano sopratutto da riferire alle modificazioni del regime circolatorio, e soprattutto ad un aumento della velocità di corrente nel circolo periferico.

BIBLIOGRAFIA.

(Indicazioni dei lavori di argomento strettamente connesso al tema. V. le altre indicazioni negli altri lavori di Sotgiu).

Barcroft. Journ. of Physiol., *76*, 339, 1932.
Budelmann. Zeit. f. klin. Med., *127*, 15, 1934.
Campbell. Journ. of Physiol., *75*, 23, 1932.
Föllmer. Zeit f. klin. Med., *124*, 146, 1933.
Geiling e De Lawder. Journ. of Pharmac., *48*, 274, 1933.
Geiling, Eastman e De Lawder. Proc. Soc. exper. Biol. a. Med., *30*, 1168, 1933.
Lauber. Erg. inn. Med.,*44*, 678, 1932.
Pico Estrada e Deulofeu. Rev. Soc. argent. de Biol., *2*, 359, 1926.
Prusik. Zeit. f. Kreislaufforsch., *24*, 529, 1932.
Sotgiu. Il Morgagni, n. 16, 1930.
Id. Arch. patol. e clin. med., 1931.
Sotgiu e Benacchio. Atti Soc. med -chir., Padova, 13 luglio 1934.
Voigt. Zeit. klin. Med., *124*, 138, 1933.
Volhard. Naunyn-Schmiedbergs Arch. f. exp. Path. u. Pharm., *167*, 21, 1932.

III.

Clinica delle malattie nervose e mentali della R. Università di Roma
Direttore: Prof. Ugo Cerletti.

Sui tumori diffusi del cervello.
(Contributo clinico anatomo ed istopatologico).

per il dott. Lucio Bini, assistente.

La diagnosi dei tumori cerebrali diffusi a più lobi è in linea generale uno dei quesiti più ardui della clinica. In realtà in presenza di una sintomatologia complessa riferibile alla lesione di diversi lobi cerebrali, non sempre è facile discernere quali siano i segni, imputabili all'invasione del tumore e quali in rapporto con fenomeni secondari (compressione, disturbi circolatori, fenomeni a distanza, ecc.). Ma oltre queste difficoltà, che in un certo senso si possono presentare anche nei tumori aventi sede in un solo lobo, ve ne sono altre proprie dei tumori diffusi, che rendono il problema diagnostico molto più complicato, spesso insolubile. Queste sono dipendenti da particolari localizzazioni del processo morboso e si presentano principalmente quando il tumore si svolge in prevalenza in zone mute o quando si diffonde a lobi, attraversati da vie anatomiche destinate alla medesima funzione.

Nel presente lavoro sono riferiti due casi di tumore cerebrale diffuso a più lobi, con localizzazioni principali quasi identiche, lo studio comparativo dei quali dimostra con evidenza le difficoltà che possono ostacolare la giusta diagnosi di sede di queste lesioni.

Da questo studio inoltre si potranno trarre considerazioni non prive d'interesse su alcuni punti della fisiopatologia del cervello, quando esso è invaso da un tumore.

L. I., femmina, di anni 33. Entra in Clinica il 6 novembre 1934.

Anamnesi: Genitori viventi e sani. Una zia materna è morta al Manicomio. La paz. è nata a termine da parto eutocico: normale fu lo sviluppo psico-fisico dell'infanzia e della fanciullezza. A 14 anni si presentarono la prima volta le mestruazioni, le quali furono sempre irregolari: venivano in genere con ritardi notevoli (anche di 5-6 mesi), abbondanti, senza mai dolori. Sposò a 26 anni uomo tuttora vivente e sano, dal quale ebbe due gravidanze, condotte a termine e seguite da parto eutocico: non aborti. I figli sono sani. Non beve vino, nè caffè e non fuma.

I disturbi attuali di cui si lamenta la paziente ebbero inizio 6 anni fà (a 27 a.). Durante la prima gravidanza, verso il 3°-4° mese, fu improvvisamente ed in pieno benessere, colta da parestesie (punzecchiature) nelle labbra, nel cavo orale, sulla lingua ed agli arti superiori ed inferiori di S. senza perdita di coscienza, nè apprezzabile diminuzione di forza. Tali crisi, in seguito, si presentarono con gli stessi caratteri più volte, in genere ogni 2-3 giorni, qualche volta anche 3-4 volte al giorno. Da notare che la gravidanza è

sempre decorsa senza alcun disturbo, tranne il descritto, mai vomito nè febbre; negativo risultò l'esame delle urine. Terminata la gravidanza con un parto normale, dopo pochi giorni i disturbi si presentarono di nuovo, spesso preceduti da vampate di calore lungo il rachide e si sono ripetuti fino a pochi giorni fa con intervalli vari fino a due mesi di benessere). La paz. ha notato che veniva colta dalla crisi più frequentemente dopo traumi psichici o strapazzi fisici. Circa l'intensità delle parestesie non ha notato alcuna variazione: però 5 anni fa ebbe durante un attacco perdita di coscienza con morso alla lingua, ed inoltre notò da quell'epoca che durante le crisi la forza degli arti inferiori diminuisce, tanto che se non fosse sorretta cadrebbe in terra. Terminati gli accessi non permane alcun disturbo, tranne forte e continuo ronzio all'orecchio S. Circa due anni fa la paz. ha notato esoftalmo bilaterale specialmente a sinistra, tumefazione lieve nella regione anteriore del collo e tremori alle mani. Praticò nel '31, per consiglio di un sanitario, applicazioni di raggi X alla tiroide e di raggi U. V. all'ovaio. Tali cure sembra abbiano diminuito la frequenza delle crisi di parestesia; cosicchè durante la seconda gravidanza e l'allattamento, queste vennero più di rado (da notare però che da 4 anni la p. fa regolari cure di Luminal in dose di gr. 0,40 pro die).

Circa 20 giorni fa la p. in pieno benessere ed improvvisamente fu colta da cefalea pulsante, diffusa a tutto il capo. Tale cefalea era della durata di pochi minuti, non accompagnata da alcun altro disturbo; si presentò i primi tempi in genere due volte al giorno, mentre ultimamente è diminuita di intensità ma si è fatta continua e si esacerba coi movimenti della testa. Da quando è comparsa la cefalea le crisi di parestesia si sono presentate due sole volte in un sol giorno (circa una settimana fa).

La paz. non ha notato diminuzione di forza nè all'arto superiore nè all'inferiore di sinistra. Da qualche mese si sente lievemente intontita.

Esame obiettivo: Condizioni generali buone. Stato di nutrizione ben conservato. Cute rosea, pannicolo adiposo molto sviluppato, mucose ben sanguificate.

Nulla di particolare ai sistemi linfo-ghiandolare ed osteo-articolare. Dentatura completa e sana, denti molto piccoli e radi. Gengive arrossate; nulla al faringe.

Al collo si apprezza una modica tumefazione, nella faccia anteriore, in sede tiroidea. Essa è mobile, indolente, non aderente alla cute, di consistenza molle elastica, segue i movimenti della trachea, nell'atto della deglutizione.

Torace: simmetrico, bene mobile; limiti polmonari in sede fisiologica. Nessun reperto patologico all'apparato respiratorio.

Cuore: nei limiti. Toni netti. Polso: 85 al m'., ritmico di media forza e pressione.

Addome: globoso, trattabile, indolente in tutti i quadranti.

Fegato e milza nei limiti.

Esame neurologico: Lieve esoftalmo bilaterale. Graefe, Moëbius e Stelwagg, negativi. Oculomozione normale. Nessun deficit della motilità nè disturbi del trofismo a carico dei muscoli mimici. Lingua diritta nel cavo orale e protesa, bene trofica e mobile. Masticazione e deglutizione normali.

L'atteggiamento, il trofismo, la motilità attiva e passiva del collo, del tronco e degli arti non presentano alcun disturbo apprezzabile. Difficile e incompleta è la flessione estrema del capo per il dolore che insorge alla nuca.

Forza muscolare ben conservata. Dinamometro: D. 16, S. 14 (media di 5 misurazioni).

Le sensibilità superficiali e profonde sono ben conservate, ovunque si portino gli stimoli.

L'esame della vista rivela che il virus è diminuito bilateralmente: nel fundus oculi: a D. papilla da stasi incipiente, a S. papilla da stasi. Udito, olfatto e gusto: normali.

Tutti i riflessi superficiali e profondi sono presenti ed uguali bilateralmente. Non si provocano riflessi patologici.

Pupille isocoriche e miotiche, iridi bene reagenti alla luce, alla accomodazione ed alla convergenza.

Non si rileva alcun sintomo morboso extrapiramidale, nè cerebellare. Deambulazione normale. Romberg negativo.

Indolente la pressione dei tronchi nervosi e del rachide. Modica dolenzia alla pressione della nuca. La percussione del cranio suscita dolore lieve nelle regioni parieto-temporali, più accentuato a destra.

Esame radiografico del cranio: Segni di forte ipertensione endocranica. La sella è enormemente ingrandita; di essa sono conservate solo le apofisi clinoidee anteriori, il resto è distrutto.

Esame psichico: Non particolari alterazioni delle sfere intellettive e sentimentale. Contegno corretto, uniforme.

R. W. nel sangue: negativa.

P. L.: Pressione del liquor in posizione seduta (Claude) = 80, dopo estrazione di 5 cc. = 80. Liquor limpido, negativo per tutte le reazioni.

La paz. al terzo giorno dal suo ingresso in Clinica fu colta per la durata di pochi minuti da una crisi di parestesia agli arti di sinistra e in special modo alla lingua ed al cavo orale con contemporanea esacerbazione notevole del dolor di capo.

Al quarto giorno, durante l'estrazione del liquor con la P. L., la cefalea raggiunse un'intensità insopportabile tanto che la p. si agitò e si dovette estrarre in fretta l'ago.

Nei giorni successivi la p. fu di continuo tormentata da violentissimo dolore di capo, diffuso ma prevalente al vertice, che le strappava grida e lamenti. Le crisi di parestesia si presentarono frequentissime con intervallo fra l'una e l'altra di pochi minuti ed erano particolarmente violente, alla lingua ed al cavo orale, dove assumevano un'intensità tale, da strappare grida alla paz.

Il sensorio si è mantenuto sempre abbastanza lucido, la p. ha sempre compreso le domande e risposto a tono.

Il polso è stato sempre ritmico, di frequenza normale, piccolo.

All'ottavo giorno dal suo ingresso in Clinica, durante una esacerbazione della cefalea, fu colta da una violentissima crisi di vomito, durante la quale è spirata.

Riassumendo, nella nostra malata dobbiamo considerare due serie di sintomi morbosi in rapporto alla malattia che ci interessa. Gli uni sono di antica data, avendo avuto inizio 6 anni or sono, e si sono presentati con frequenza ed intensità variabile, fino a poche ore prima dell'obitus; intendo parlare della crisi di parestesia sensitiva localizzata nel cavo orale, alla lingua, ed agli arti di S. Senza alcun dubbio questi disturbi si possono caratterizzare come crisi di epilessia parziale sensitiva, lo dimostrano la rapidità dell'insorgenza, e della loro scomparsa, la capricciosità della loro frequenza (poichè la p. ha trascorso dei periodi anche di qualche settimana, senza esser colta dai suoi disturbi, altre volte invece la crisi si presentava 3, 4 volte, in una stessa giornata), la frequente associazione a disturbi vasomotori (vampate di calore al dorso), e se tutto ciò non bastasse vi è il fatto importantissimo, della crisi più violenta, di cui è stata vittima, 5 anni or sono, durante la quale, dopo la comparsa delle solite parestesie, la malata perse la coscienza e si morse la lingua. Terminata la crisi, permaneva ogni volta, per un certo tempo un forte ronzio all'orecchio S., fatto cui dobbiamo attribuire un notevole valore, per formulare una diagnosi di sede, come si vedrà in seguito.

A questi sintomi di antica data, a cui la p. non annetteva più molta importanza, nei riguardi del suo stato di salute, si aggiunsero poco tempo prima dell'ingresso in Clinica, nuovi disturbi, che appunto la spinsero a consultarci nel nostro Ambulatorio; mal di capo, di notevole intensità che era comparso, quasi improvvisamente, una ventina di giorno prima, e che non l'aveva più abbandonata, ed un lieve torpore psichico subiettivo.

L'esame obbiettivo, da noi praticato ci permise di rilevare sintomi morbosi molto scarsi, ma sufficenti, per un orientamento diagnostico abbastanza specifico: Papilla da stasi in O. O. Dolore, alla percussione del cranio, nelle regioni parieto-temporali, più accentuato a D. Segni radiologici di grave

ipertensione endocranica, con distruzione quasi completa della sella. Forte aumento della pressione del l.c.r. (80 al Claude).

In base a questi pochi sintomi, di sicuro ed univoco significato, ed alla negatività dell'esame del Liquor, la diagnosi generica di « tumor cerebri » s'imponeva. Vi erano infatti segni di ipertensione endocranica, così notevole, da far escludere con quasi certezza l'eventualità che questa fosse sintomatica di una coriodo-epindimite sierosa o di una meningo-encefalite, uniche diagnosi differenziali, che si potevano prospettare nel nostro caso; chè se poi fosse rimasto ancora qualche dubbio in proposito, il rapido obitus della nostra malata, non permetteva certo di pensare ad una meningite sierosa od una poussé encefalitica il cui esito abituale sono la guarigione piuttosto rapida, o lentissima, attraverso stati di miglioramento e ricadute.

Se però la diagnosi di « tumor cerebri » non presentava grandi difficoltà, in base ai sintomi generali riscontrati, non altrettanto facile si presentava la diagnosi di localizzazione. Come segni di localizzazione infatti, si potevano interpretare, solamente le crisi di epilessia sensitiva parziale, che da 6 anni tormentavano la p. e il dolore alla percussione del cranio lievemente più accentuato nella regione parieto-temporale di destra.

Non c'è chi non veda, nel caso in questione, di quanto dubbio significato, e di che scarso valore possono essere questi due unici sintomi per localizzare un « tumor cerebri ». Quanto alle crisi parziali di epilessia sensitiva, si poteva anche dubitare, del loro rapporto con la malattia attuale, dato il loro costante ripetersi da 6 anni, prima che comparissero gli altri sintomi subbiettivi del tumore. Però la tendenza alla ripetizione in serie degli accessi, la loro costante localizzazione negli arti di Sin. e nel cavo orale, la loro comparsa in età relativamente avanzata, in soggetto immune da eredità e familiarità epilettica, obbligavano senz'altro a considerare la crisi in questione, come l'espressione di una epilessia sintomatica, indice di una lesione cerebrale o focolaio. E nulla autorizzava a porre questa lesione, in conto di un processo diverso da quello di cui noi avevamo fatto diagnosi, in base ai sintomi presentati dalla p. nel suo ingresso in Clinica. Infatti non avevamo nessun elemento per poter sospettare che prima, dell'inizio della crisi, si fosse stabilita una lesione circoscritta di origine traumatica, vascolare od infiammatoria, eventuale spina dell'epilessia parziale; mentre la recrudescenza notevole, per frequenza ed intensità delle crisi, in seguito al rapido peggioramento, verificatosi dopo la puntura lombare e seguito dall'obitus, confortavano l'ipotesi di uno stretto rapporto fra l'epilessia parziale e il « tumor cerebri », da noi diagnosticato. Era quindi logico pensare ad una localizzazione parietale destra: e con questo sospetto, ci accingemmo ad un accurato esame della sensibilità obbiettiva: ma nessun minimo disturbo fu trovato nelle varie forme della sensibilità sia protopatica che epicritica. Questa constatazione, considerando il lungo decorso del processo morboso, impediva di localizzare il tumore nel lobo parietale destro, ed in generale in qualunque punto della via sensitiva.

La crisi di epilessia parziale poteva perciò essere considerata da un punto di vista clinico solamente come sintomo generale del tumore. Infatti, è noto che l'epilessia Jaksoniana non ha, che un valore relativo di localizzazione (Duret) ed in particolare, si suol dare ancora meno valore in questo senso,

alle crisi di epilessia sensitiva, a cui si attribuisce di solito solamente un significato generico di irritazione cerebrale.

Solamente il fatto, che, per ben sei anni queste crisi si sono manifestate sempre negli arti di sinistra, tranne una sola volta in cui comparve un vero attacco epilettico generalizzato, potevano far sospettare con fondata ragione che il tumore, quindi lo stimolo epilettogeno fosse a destra probabilmente in vicinanza della zona sensitiva. In questa maniera si poteva anche avere spiegazione soddisfacente della precocissima insorgenza delle crisi epilettiformi, prima che, con ogni probabilità, esistesse ipertensione endocranica.

Ecco quindi che veniva a mancare il più importante segno di localizzazione.

Riguardo alla maggiore dolenzia con la percussione della regione parieto temporale destra, non si poteva attribuire ad essa che un valore molto relativo, perchè è cosa nota che in molti casi la zona del dolore alla percussione è lontana dalla sede del tumore, a volte addirittura, posto nella metà controlaterale. Questa considerazione doveva valere tanto più nel caso nostro, in cui la maggiore dolenzia a destra era appena accennata.

In conclusione nella nostra malata si erano rilevati solo i segni generali di un tumor cerebri, che quasi certamente era iniziato molti anni addietro. Quanto alla localizzazione, al massimo, si poteva pensare, senza dati di assoluta certezza, che fosse posto nella metà destra dell'encefalo vicino alla zona corticale sensitiva.

Ma la mancanza dei sintomi focali diretti, non autorizzavano ancora a rinunciare ad una diagnosi (di probabilità beninteso) di localizzazione. In realtà basta ricordare a questo proposito, l'aforisma enunciato dal Bruns e dall'Oppenheim, i quali hanno affermato che in presenza di sintomi generali di « tumor cerebri » senza segni di localizzazione, si deve sempre pensare ad un tumore del lobo temporale destro. E nel nostro caso, questo sospetto veniva valorizzato oltre che, dagli scarsi segni di localizzazione che ci avevano indotto a ritenere che il tumore fosse localizzato nella metà destra dell'encefalo in vicinanza della zona sensitiva, anche dal lungo decorso della malattia. Se infatti consideriamo che i sintomi morbosi erano iniziati sei anni prima, dobbiamo implicitamente ammettere che il tumore avesse ormai raggiunto un notevole sviluppo, come del resto facevano anche pensare i gravi segni di ipertensione endocranica, da noi constatati. E se si può ammettere che un piccolo tumore possa rimanere senza segni di localizzazione, anche se posto in sede diversa dal lobo temporale destro, è più difficile che ciò possa avvenire dopo sei anni dall'inizio del suo sviluppo.

A conferma del sospetto di una localizzazione temporale destra si potevano considerare gli attacchi di epilessia parziale, che avevano tormentato la paziente per sei anni. Molti AA., infatti hanno posto in evidenza che l'epilessia, nelle sue varie forme, è molto più frequente nei tumori dei lobi temporali, che nei tumori cerebrali posti in altre sedi (Artom) e sono descritti casi, in cui l'epilessia ha rappresentato per tutto il decorso della malattia, o per molto tempo, l'unico sintoma di un tumore temporale (Pfeiffer, Sander, Kutzinski, Golderger, Vogt, Knapp). A ciò si aggiunge che nella nostra malata le crisi epilettiformi erano seguite da un forte ronzio all'orecchio destro. Questo fenomeno sensoriale acustico, veniva a portare un valido appoggio al nostro sospetto sulla sede temporale dello stimolo epilettogeno.

L'Oppenheim, con molti altri AA., afferma a questo proposito, che le parestesie dell'udito accompagnanti gli attacchi epilettici, sono un sintoma prezioso di lesione dei lobi temporali.

Vi era dunque abbastanza, nella nostra malata, per formulare la diagnosi clinica di « Tumor lobi temporalis dexteri ».

Autopsia: si esegue dopo 48 ore.

All'ispezione: cervello con circonvoluzioni voluminose ed appiattite, replezioni venose. Si nota sulla superficie inferiore del lobo temporale destro, nel terzo medio, un avvallamento estendentesi dalla terza temporale fino all'ippocampo. La zona avvallata è riempita da una massa gelatinosa di colorito bianco-grigiastro che si estende: in avanti oltre il chiasma ottico; all'indietro fino alla metà del ponte, oltrepassa la linea mediana e giunge a sinistra fin sotto il lobo temporale. Questa massa avvolge in avanti il chiasma, il primo tratto dei nervi ottici, le benderelle ottiche, il tuber cinereum; posteriormente ricopre tutta la parte inferiore dei peduncoli cerebrali e la porzione anteriore del ponte, tanto che non se ne possono apprezzare i caratteri della superficie.

Il ponte, il bulbo e l'emisfero cerebellare destro si presentano spostati verso sinistra.

In un taglio frontale, passante sulla parte anteriore della testa del caudato, si rileva che il tumore interessa il centro ovale dell'emisfero destro nella sua porzione inferiore, la quale appare aumentata di volume. All'esterno il tumore si spinge fino alla corteccia cerebrale della terza circonvoluzione frontale nel suo terzo posteriore ed ivi si immedesima con la pia meninge; all'interno sposta verso la cavità ventricolare la testa del caudato, che si presenta perciò incurvata nell'angolo del ventricolo. Fra il corpo calloso e la testa del caudato a d. si nota una piccola massa tumorale, gelatinosa, proveniente dal centro ovale e sporgente nella cavità ventricolare. La convessità del ginocchio del corpo calloso è occupata da una massa gelatinosa, che spinge verso sinistra il setto lucido (fig. 1).

In una sezione frontale, a livello della commissura bianca anteriore, si nota che il tumore invade tutta la porzione dell'emisfero destro sottostante al nucleo lenticolare, interessando quasi tutto il lobo temporale e si spinge all'esterno verso l'antimuro e la capsula estrema; questa due formazioni non appaiono distinte come nel corrispondente lato sinistro. Il tumore all'interno si spinge fino sulla linea mediana, dove invade la metà destra della commissura bianca anteriore e più in alto il trigono ed il setto lucido, che appaiono trasformati in una grossa massa gelatinosa che fa sporgenza tanto nel ventricolo laterale destro che in quello di sinistra. La capsula interna, la coda del caudato, tutta la porzione dell'emisfero sovrastante alle suddette formazioni, come pure il chiasma ottico, si presentano di aspetto normale (fig. 2).

In una sezione frontale, passante per la parte anteriore del peduncolo cerebrale si vede che il tumore invade tutta la parte del centro ovale situata all'esterno e al disotto del talamo ottico; sporge nell'interno del corno sfenoidale, invade le circonvoluzioni della faccia inferiore del lobo temporo-occipitale (circonvoluzione fusiforme, ippocampo, corno d'Ammone) ed interessa anche la regione sottotalamica e il peduncolo cerebrale di destra. Nel ventricolo laterale S. notasi una massa neoplastica che invade la metà corrispondente della volta a quattro pilastri. Il corpo calloso, il centro ovale corrispondente al lobo fronto-parietale, la coda del caudato ed il talamo ottico di D. come pure tutte le formazioni della metà sinistra dell'encefalo a questo livello sono di aspetto normale (fig. 3).

In una sezione frontale, a livello della metà del ponte, tutta la faccia inferiore del lobo temporale appare distrutta e sostituita da una massa neoplastica gelatinosa, che si spinge nell'interno del ventricolo, che è molto dilatato. Il tumore invade anche la sostanza bianca che contorna il lato esterno del ventricolo. Il corpo calloso è di aspetto normale. Il tronco dell'encefalo, che non sembra alterato, è spinto però notevolmente verso S.

L'esame istologico, eseguito su pezzi prelevati in varie zone, mediante molti metodi di colorazione (ematossilina ed eosina, Van Gieson, Daddi Alzeimher, Bielchowski, Nissl, Rio Hortega, Penfield; bleu Vittoria), fa rilevare che il tumore è costituito da per tutto da cellule, che presentano press'a poco i medesimi caratteri. Il nucleo di questi elementi cellulari è piccolo, rotondeggiante, ricco di cromatina, riunita in piccoli blocchi: il nucleolo non è evidente. Il citoplasma non si colora con i metodi da noi usati, non specifici per la glia, dimodochè questi nuclei, appaiono isolati su uno sfondo, costituito da un reticolo

FIG. 1. — Oss. I. - L. I.
1° taglio frontale.

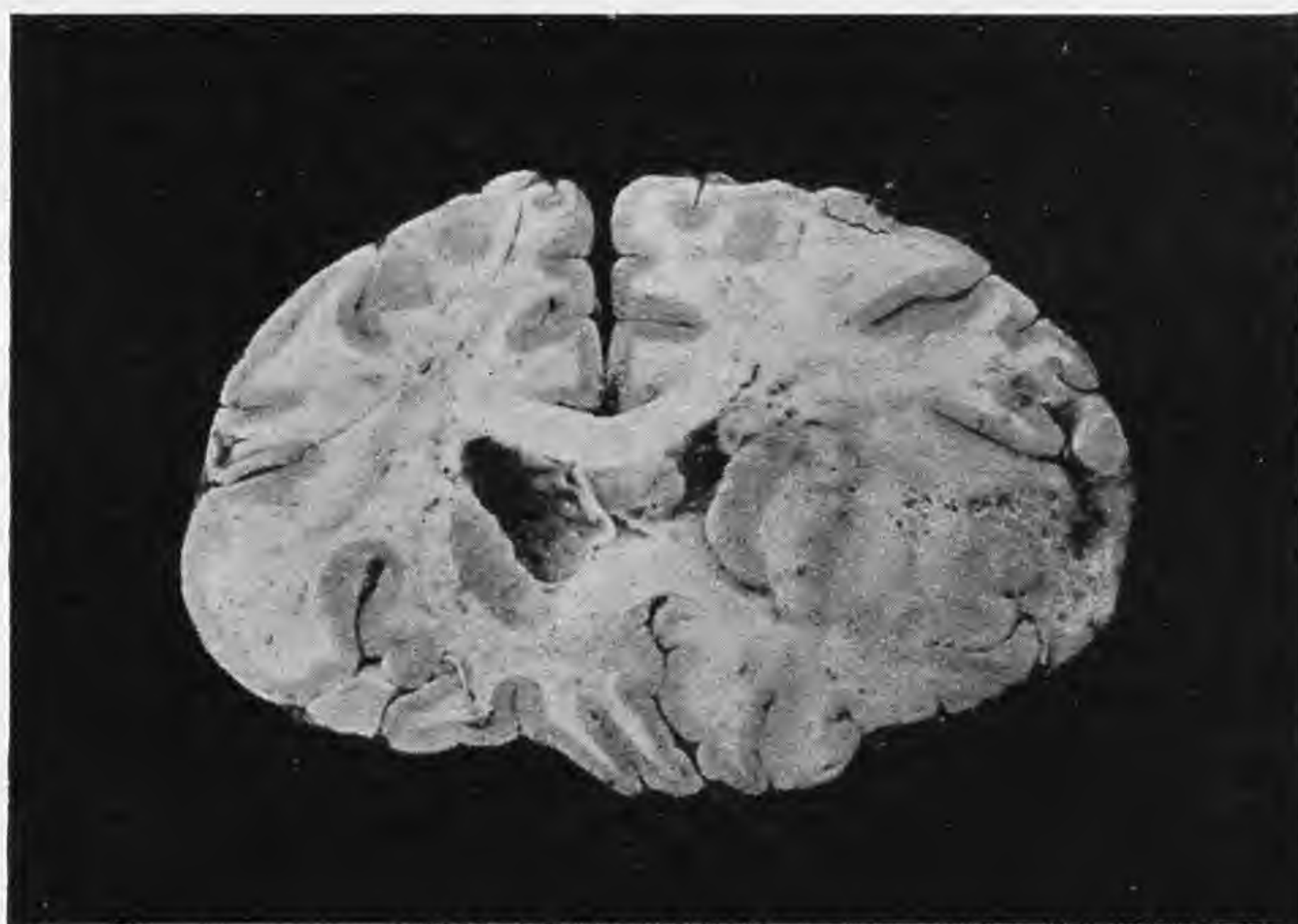



FIG. 2. — Oss. I. - L. I.
2° taglio frontale.

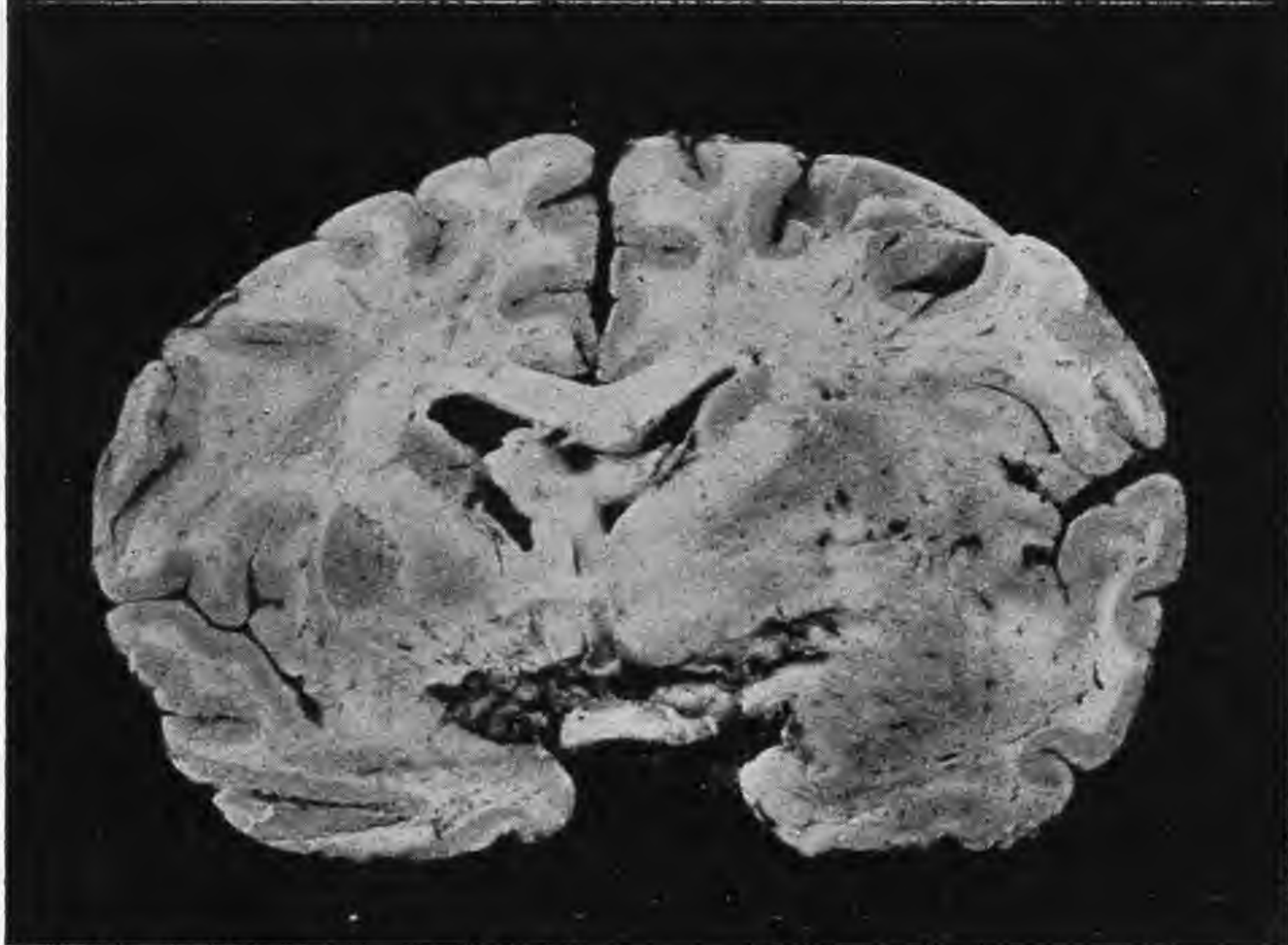



FIG. 3. — Oss. I. - L. I.
3° taglio frontale.

continuo ed omogeneo. Anche nei preparati colorati con i metodi del Rio Hortega e del Penfield, la massima parte dei nuclei delle celiule tumorali, appaiono sprovvisti di citoplasma o circondati da un piccolo alone chiaro (da notare che il materiale, colorato con questi metodi, era stato inizialmente conservato per molti giorni in formalina). In qualche preparato si notano cellule, il cui nucleo ha i caratteri già descritti, munito di uno scarso citoplasma, che ha limiti tondeggianti ed è provvisto di qualche prolungamento tozzo e globoso: questi elementi cellulari presentano il ben noto aspetto delle cellule dell'oligodendroglia (vedi fig. 4).

Le figure cariocinetiche sono scarsissime, nella maggior parte dei preparati addirittura eccezionali. In molti punti del tumore, specie nei pezzi prelevati dalla massa di aspetto gelatinoso, che invadeva la base e la cavità dei ventricoli, si notano zone, di estensione a volte notevole, costituite da una sostanza amorfa, omogenea, priva di nuclei, che si colora debolmente con l'eosina.

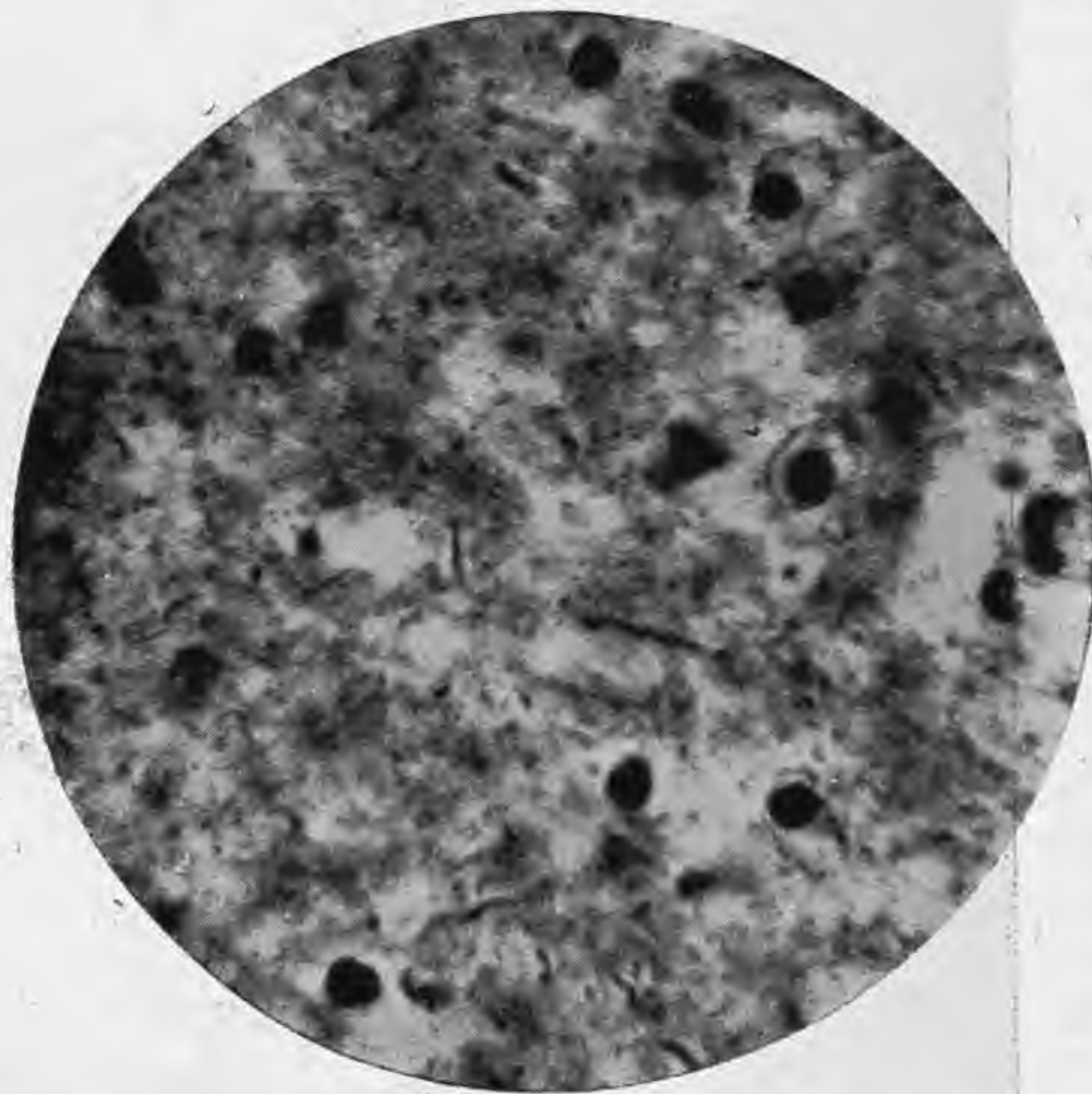



FIG. 4. — Oss. I. - L. I. - Coloraz. met. PENFIELD.
Obb. Koristzka imm. 1/15 ocul. 2.

Con il metodo Daddi Alzeimher si mettono, in evidenza, sparsi qua e là, scarsi accumuli di sostanza grassosa, formati da piccoli corpicciuoli, tondeggianti, che circondano i nuclei delle cellule tumorali. Non si nota in alcun punto traccia di calcificazioni.

Tutta la massa tumorale è scarsissimamente vascolarizzata, e mancano del tutto le emorragie.

Per i caratteri maroscopici e microscopici descritti, questo neoplasma può essere classificato fra gli oligodendrogliomi (Baley e Cusching).

L'autopsia ha dunque rivelato nella nostra paziente un tumore fronto temporo occipitale destro, esteso anche lungo i ventricoli laterali ed alla base dell'encefalo, dal chiasma ottico al ponte, dal lobo temporale D. al Sin.

Questo reperto ci ha veramente sorpreso perchè pur avendo pensato che, data il lungo decorso dei sintomi morbosi, il tumore dovesse avere un notevole sviluppo, non si sarebbe mai sospettata una simile estensione, con una sintomatologia di focolaio quasi muta. D'altra parte, il nostro ragionamento clinico trovò almeno parziale conferma, poichè il lobo temporale destro, appare con quasi certezza il centro di inizio e di diffusione del tumore, nè d'altronde era assolutamente possibile clinicamente, neanche sospettare l'enorme sviluppo, assunto dalla neoplasia.

La mancanza di segni di lesione a focolaio constatata da ripetuti e minuziosi esami, ad onta della grande diffusione assunta daì tumore, è un fatto veramente singolare, e che merita una più particolare analisi. Sono stati a questo scopo allestiti molti preparati di sezioni frontali del cervello, e colorati con il metodo di Weigert, Paìl (vedi fig. 5).

Dall'analisi di questi preparati si può dedurre che le zone lese dal tumore sono le seguenti: i due terzi posteriori della cortex della F. 3 di D., i due

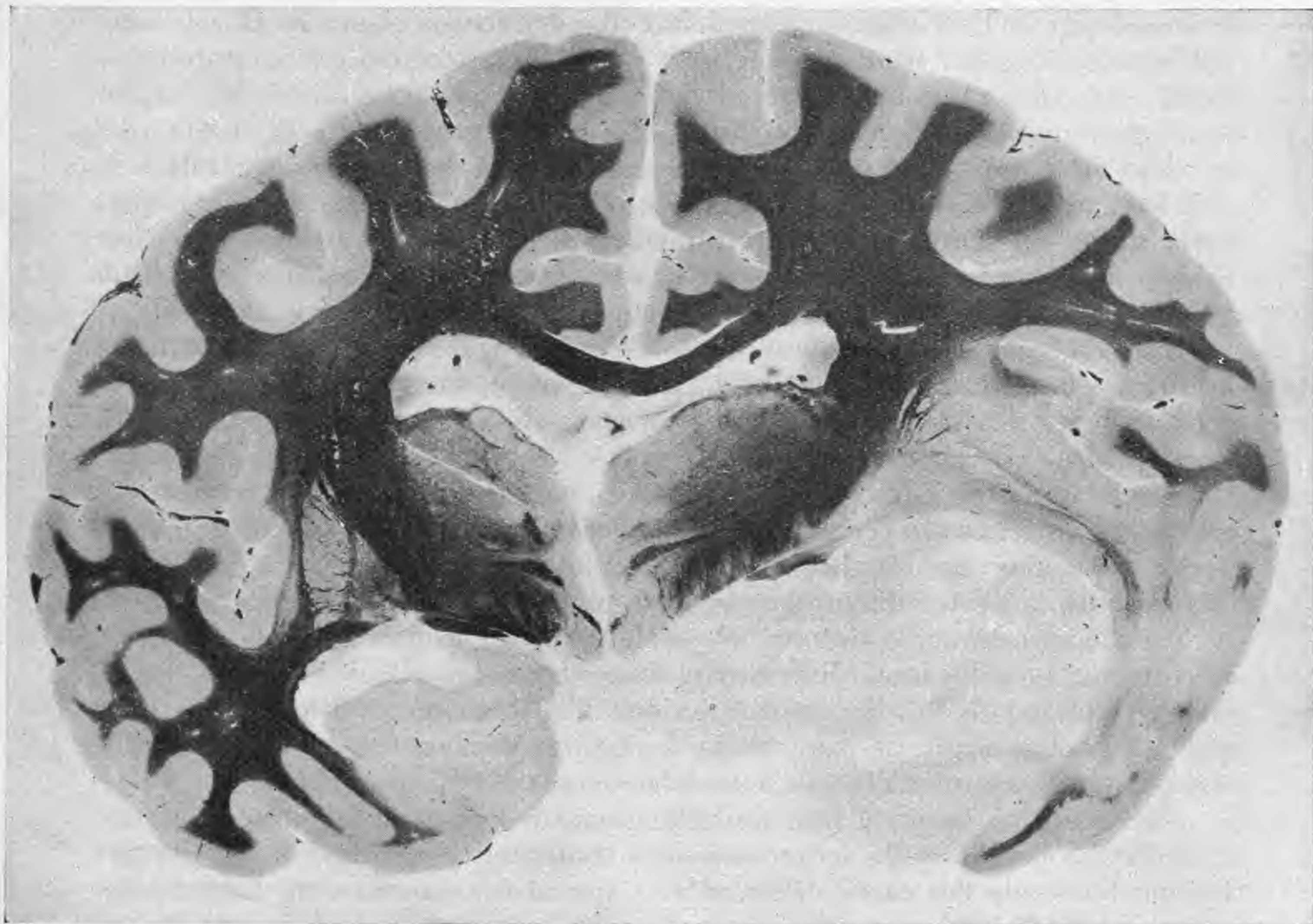



FIG. 5. — Oss. I. - L. I. - Colorazione WEIGERT-PALL. Grandezza naturale.

terzi inferiori del centro ovale della zona prefrontale; la cortex ed il centro ovale, del lobo temporale-occipitale, l'insula, la capsula esterna e l'antimuro di destra; la metà D. della commissura bianca ed il trigono, la parete inferiori e mediale del corno occipitale del ventricolo laterale D. Il nucleo lenticolare è deformato e stirato nel senso trasversale; le fibre della lamina midollare interna ed esterna sono in gran parte demielinizzate. La capsula interna appare lievemente schiacciata, ma integra in tutta la sua estensione.

Del pari normale è il talamo ottico, salvo una lieve rarefazione nella parte mediale. Normali appaiono le formazioni dell'emisfero sinistro; altrettanto si deve dire del ponte e del cervelletto. Le formazioni della base, comprese fra il chiasma ottico, il ponte ed i 2 lobi temporo occipitali sono bensì circondati da una grande massa neoplastica, ma anche macroscopica-

mente, non appaiono notevolmente deformati, e tanto meno distrutte od invasi dal tumore.

Come si vede il territorio parenchimale invaso dal tumore, appartiene quasi completamente a zone mute. Il tumore, presumibilmente iniziatosi nel lobo temporale di destra, si era in seguito diffuso al lobo frontale ed al lobo occipitale, ed aveva invaso la base dell'encefalo e la cavità dei ventricoli laterali. Che le lesioni del lobo frontale di D. non abbiano dato segni di localizzazione, si può agevolmente comprendere, quando si consideri che la zona lesa è la F. 3 e la corrispondente area del centro ovale. Da una lesione così circoscritta, nel frontale di D. non si può aspettare certo una sintomatologia di focolaio. Anche il Redlich afferma, che quasi sempre i piccoli tumori posti nel centro ovale dei lobi prefrontali, specialmente di destra, decorrono del tutto latenti, o provocando al massimo dei sintomi generali.

Riguardo alle lesioni del lobo occipitale, la mancanza di emianopsia nella nostra paziente, si può agevolmente spiegare se si considera che l'invasione del neoplasma era limitata alla parete mediale ed inferiore del corno occipitale del ventricolo laterale D., mentre è noto che il fascio delle radiazioni ottiche, si dirige orizzontalmente all'indietro, decorrendo nella sostanza sagittale, che è posta lateralmente al prolungamento occipitale del ventricolo laterale, regione questa, che nel nostro caso, anche macroscopicamente, appare integra.

Le lesioni del lobo temporale destro, hanno estensioni ed importanze tali che è interessante cercare di renderci ragione della mancanza dei segni di localizzazione, constatata agli esami clinici.

Se pure la nostra diagnosi era basata prevalentemente sui segni negativi, cioè nella mancanza di sintomi di focolaio, in un tumore a lungo decorso, purtuttavia non bisogna dimenticare che non sono scarsi i segni positivi che permettono di localizzare una lesione nei lobi temporali; basta pensare che Mingazzini è giunto addirittura a distinguere quattro categorie di sintomi, in rapporto alla diversa sede della neoplasia, in questo lobo.

Nella nostra paziente non tanto meraviglia l'assenza dei sintomi sensoriali locali, poichè nella letteratura sono noti molti casi in cui, anche per lesione bilaterale dei corni di Ammone, non si è avuto nessun disturbo del gusto, nè dell'olfatto e d'altronde è noto che ipoacusia o sordità, per lesioni della cortex uditiva, si può avere solo in seguito a distruzione dei « giri traversi » dei due lati. Ma è sopratutto la mancanza dei sintomi di vicinanza che desta meraviglia, poichè questi si hanno più frequentemente quando il tumore tende ad estrinsecarsi verso la base e nel nostro caso appunto, la massa neoplastica aveva assunto un'estensione notevole in questa direzione, circondando il chiasmo ottico, i nervi oculomotori, deformando o spostando il peduncolo cerebrale, il ponte, ed il cervelletto.

Possiamo darci una soddisfacente spiegazione di questo comportamento, certo non comune ad osservarsi, considerando alcune caratteristiche che sicuramente si debbono attribuire al tumore in questione, e che sono principalmente in rapporto con la sua natura istologica: voglio alludere alla lentezza del suo sviluppo, alla scarsa tendenza infiltrativa ed alla sua molle consistenza.

Il tumore della nostra paziente, come hanno dimostrato le molteplici indagini istologiche praticate, appartiene alla categoria degli oligodendrogliomi.

È noto che, questi tumori sono, fra gliomi, quelli che, almeno nella grande maggioranza dei casi, producono i minori danni istologici, sia per la loro scarsa tendenza infiltrativa, sia per il loro lento sviluppo, sia infine per la loro consistenza, che, in genere è molle. Nel nostro caso tutti questi caratteri si sono manifestati in modo spiccato. Il decorso è stato di una lunghezza veramente eccezionale, se si considera che i sintomi subbiettivi sono comparsi sei anni prima dell'obitus. La sua tendenza ad invadere e a distruggere il parenchima cerebrale si è mostrata molto scarsa: non altrimenti si può spiegare la direzione di accrescimento della massa neoplastica, la quale, iniziatasi nel lobo temporo sfenoidale, si è estesa per breve tratto anteriormente, verso il lobo frontale, posteriormente verso il lobo occipitale, lateralmente verso la cortex del lobo temporo occipitale, ed in alto, dove ha raggiunto l'insula, senza però riuscire ad infiltrare i gangli della base e la capsula interna, quantunque queste formazioni appaiano stirate e compresse. Ma dove il neoplasma ha assunto un notevole sviluppo è nella cavità dei ventricoli cerebrali, che ha invaso quasi completamente, e lungo la base, nei luoghi appunto dove poteva estrinsecarsi facilmente senza infiltrare e distruggere. Così si spiega anche come le formazioni della base, quantunque siano completamente immerse nella massa neoplastica, dal chiasma al ponte, purtuttavia non appaiono per nulla infiltrate, e solo minimamente compresse dal molle tessuto che lo avvolge. La scarsa irrorazione del tessuto tumorale, ed il suo lento sviluppo, danno la spiegazione dell'assenza dei sintomi a distanza. Se oltre a queste considerazioni si pensa agli adattamenti ed ai compensi, di cui è, a volte in maniera meravigliosa, capace il parenchima cerebrale, specialmente nei processi a lento decorso, si può avere una soddisfacente spiegazione della scarsa sintomatologia da noi osservata, ad onta delle notevoli estensioni del processo morboso.

Credo utile fare qualche rilievo sulla forma di epilessia parziale, presentata dalla paziente, e che, come avevamo sospettato, prima dell'esame anatomico, deve attribuirsi, per lo meno come causa prevalente, alla lesione del lobo temporale destro. Infatti questo sintomo si è presentato in maniera costante, fin dall'inizio della malattia, quando cioè si poteva pensare che il neoplasma fosse ancora localizzato al solo lobo temporale.

È noto che l'epilessia, per concorde parere di molti AA., è più frequente, fra i tumori cerebrali in genere, nelle neoplasie del lobo temporale. In queste ultime, oltre le crisi uncinate e le aure sensoriali, di osservazione relativamente frequente, sono state descritte molte altre varietà di epilessia generale e parziale, però non ho mai trovato nella letteratura da me consultata, osservazioni di crisi di epilessia parziale sensitiva, quantunque nei tumori dei lobi temporali, non raramente, siano stati descritti disturbi della sensibilità obbiettiva.

Le crisi di parestesia osservata nella nostra malata, debbono attribuirsi sicuramente ad irritazione transitoria della zona sensitiva, ciò è dimostrato anche dalla particolare intensità con cui le parestesie venivano percepite, sulla lingua e nel cavo orale, dove talvolta assumevano l'aspetto di sensazioni penose, fino a strappare grida alla malata, come potemmo costatare noi stessi. Nel piede della circonvoluzione parietale ascendente, sono localizzati i centri sensitivi della faccia, e forse, in analogia a ciò che è accertato per i centri motori nelle più basse regioni di questa zona sono ulteriormente dif-

ferenziati i centri sensitivi della lingua, e del cavo orale. Si può dunque pensare logicamente, che lo stimolo epilettogeno, irradiantesi in alto con ogni probabilità del lobo temporale, potesse colpire in maniera più spiccata le zone più prossime, determinando ivi reazioni irritative più intense.

Ho voluto richiamare l'attenzione su questo punto della sintomatologia presentata dalla paziente, solamente perchè non ho trovato descritto questo sintomo, nei tumori dei lobi temporali, quantunque ciò sia in contrasto con le possibilità teoriche, se si considera che la zona sensitiva è più prossima al lobo temporale, che non la zona motoria. Ciò può spiegarsi considerando, che per cause, che in gran parte ci sfuggono, l'epilessia parziale sensitiva, è, in genere una forma molto rara, e quando essa esiste, è quasi sempre associata a sintomi di irritazione motoria, tanto che la forma sensitiva pura, viene considerata addirittura eccezionale.

B. M., di anni 45. Entra in Clinica il 3 giugno 1935. Anamnesi famigliare negativa. Nato a termine da parto eutocico; normali i primi atti fisiologici e lo sviluppo psico-fisico dell'infanzia e della fanciullezza. La moglie non ha avuto aborti, ebbe una sola gravidanza condotta a termine. Il p. beve pochissimo vino, è forte fumatore. Nega lues e malattie degne di nota.

La malattia attuale ebbe inizio circa tre mesi or sono. In detta epoca il p. fu colto da crisi vertiginose subiettive, con incertezza nella deambulazione; contemporaneamente comparve mal di capo continuo, con esacerbazione transitorie, durante le quali spesso aveva nausea e vomito. Il p. ha notato anche lieve torpore mentale a diminuzione della vista. Da circa 15 giorni afferma di aver notato diminuzione nell'intensità e nella frequenza delle crisi vertiginose, e del vomito; ha però di tanto in tanto perdita di urine.

Esame obbiettivo: Condizioni generali discrete. Stato di nutrizione scadente. Cute e mucose ben sanguificate. Nulla di particolare al sistema respiratorio. Cuore nei limiti, toni cardiaci netti. Polso: frequenza 70, ritmico di media forza ed ampiezza. Pressione arteriosa; Mn. 75, Mx. 115. Addome: trattabile indolente in tutti i quadranti. Fegato e milza nei limiti.

Esame neurologico: Facies inespressiva, lieve esoftalmo bilaterale più evidente a S. dove la rima palpebrale è più ampia; oculomozione normale in tutte le direzioni.

Muscoli mimici normali per trofismo e motilità. La rima orale è lievemente stirata a D. Ipocinesia periorale a S. Il pellicciaio di D. si contrae un po' più del S. Lingua nel cavo orale e protesa, diretta, normalmente trofica e mobile. Masticazione, deglutizione e linguaggio normali.

Il capo sia passivamente che attivamente compie movimenti in tutte le direzioni, ma in modo incompleto. I movimenti estremi di estensione e di flessione provocano dolore nucale e contrattura dei muscoli del collo.

Gli arti superiori ed inferiori non presentano atteggiamenti patologici, nè disturbi trofici. Ai movimenti passivi si nota un lieve ipertono, più evidente agli arti inferiori e particolarmente al sinistro. I movimenti attivi sono tutti possibili, la forza muscolare è diminuita in tutti i segmenti. Si nota tendenza ai movimenti automatici con l'arto superiore S. (stiramento dell'asta).

I riflessi cutanei e mucosi sono tutti pronti. I riflessi profondi degli arti superiori sono molto pronti ed uguali d'ambo i lati. I rotulei sono prontissimi fino alla trepidazione epilettoide. Si provoca bilateralmente il clono del piede. Vi è tendenza all'estensione bilaterale dell'alluce, ma non si provocano riflessi patologici.

L'esame della sensibilità non si può compiere accuratamente dato lo stato mentale del p. Non sembra però che esistano deficit grossolani delle varie forme di sensibilità superficiale e profonda, nè differenze fra la percezione dell'intensità dei vari stimoli sensitivi nelle due metà del corpo. Nelle prove indice-naso e calcagno-ginocchio si nota incertezza a S. Romberg positivo. Il p. cammina a gambe divaricate, perde spesso la direttiva, minaccia di cadere verso S. A carico dei sensi specifici si constata: diminuzione notevole del visus in O. O. e restringimento concentrico del C. V., papilla di stasi bilaterale, prevalente a D. Ipereccitabilità del labirinto posteriore, specie a S. Acutezza uditiva, normale bilateralmente. Gusto e odorato: non differenze apprezzabili fra i due lati. La

craniopercussione è diffusamente dolente; non è possibile determinare zone di maggior dolenzia.

Esame psichico: Il p. è parzialmente orientato nel luogo, meno del tempo. Le percezioni sono adeguate ma torpide e difficoltate. La memoria di rievocazione è confusa, con qualche lacuna. Notevole torpore nell'associazione dell'idee. Critica puerile. Umore indifferente, qualche volta il p. scherza e motteggia. Senso di malattia assente. Comportamento passivo uniforme. Non aprassia.

P. L.: Pressione fortemente aumentata. Liquor negativo per tutte le reazioni. R. W. nel sangue negativa.

Esame radiografico: Encefalografia. Insufflazione di 40 cc. di aria per via lombare, fuoriuscita di liquido a getto. L'aria si porta negli spazi subaracnoidei; questi appaiono più ampi a S. che a D.

Il p. fu degente in Clinica per circa un mese. Uno status praticato dopo 15 giorni di degenza rilevò gli stessi sintomi più accentuati. Si notò anche la comparsa di un abbassamento precoce degli arti di sinistra sollevati ed estesi dal piano del letto. La stazione eretta si fece impossibile senza sostegno bilaterale; nella deambulazione, con sostegno, sotto le ascelle, il tronco ed il capo erano costantemnte piegati verso S. nei tentativi di portare avanti il piede sinistro il tronco rimaneva indietro.

Comparve nei giorni successivi un segno di Babinski a S.

I disturbi psichici andarono sempre peggiorando, negli ultimi giorni di degenza in Clinica il p. giaceva immobile nel letto, senza esprimere alcun desiderio, con gli occhi quasi chiusi, nella più profonda apatia.

Di fronte a un quadro sintomatologico simile, la diagnosi di « tumor cerebri » si poteva facilmente porre. Nel nostro paziente esistevano infatti, quasi tutti i sintomi generali di questa affezione: cefalea, vomito, vertigine, torpore psichico, papilla da stasi, cospicuo aumento della pressione del Liquor. Questi segni, uniti ai sintomi di focolaio, alla rapida progressività dell'affezione morbosa, da noi stessi constatata, ed alla negatività delle reazioni nel Liquor, potevano far escludere con sicurezza le uniche diagnosi differenziali, che potevano logicamente prospettarsi: Meningite luetica, oppure idrocefalo interno acquisito primitivo (corioido-ependimitis serosa).

I sintomi clinici, utilizzabili per la localizzazione del processo, erano: astenia del VII inferiore e degli arti di sinistra, con notevole aumento dei riflessi profondi, clono del piede e Babinski; atassia degli arti di sinistra; gravi disturbi della deambulazione con asinergia e tendenza a cadere verso sinistra. In linea secondaria erano da considerarsi il lieve ipertono degli arti di destra con clono del piede nel medesimo lato. Questa sintomatologia indicava una lesione che interessava contemporaneamente la via piramidale e la via cerebellare (in senso lato) di Sin., lungo il loro decorso, ed in grado più lieve la via piramidale destra.

La bilateralità della sindrome piramidale, quantunque molto più accentuata da un lato, poteva far sospettare una localizzazione nel corpo calloso, ma contro questa ipotesi, parlavano l'assenza di fenomeni irritativi motori, dell'aprassia e la presenza di una emisindrome cerebellare molto spiccata. D'altra parte i sintomi cerebellari, per la loro precoce comparsa e la notevole intensità, potevano indirizzare la diagnosi ad una localizzazione cerebellare. Senonchè si poteva escludere che la lesione delle vie piramidali, esistente nel nostro paziente, fosse avvenuta a livello del ponte o del bulbo, come si osserva nei tumori che dal cervelletto si estrinsecano verso il basso, per l'assenza di qualsiasi deficit dei nervi cranici, aventi origine da queste formazioni. Era quindi molto più logico pensare ad un processo avente sede nella metà D. del cervello (cervelletto escluso), che aveva leso nel medesimo

lato le vie piramidali e cerebellari, facendo sentire la sua influenza anche sulla via piramidale controlaterale.

Escluse facilmente la sede parietale, per mancanza di alterazioni della sensibilità, e le sedi mesencefalica, pontina, e bulbare, per l'assenza di qualsiasi segno di lesione dei rispettivi nervi cranici, rimaneva a considerare come possibile localizzazione del tumore, il lobo frontale od il lobo temporale di D. A suffragio di quest'ultima sede non esisteva alcun sintomo diretto di localizzazione. Nel paziente infatti non si potè mettere in evidenza alcun disturbo del gusto, dell'olfatto, e dell'udito, sintomi che però, come abbiamo già accennato, mancano frequentemente in questi tumori; ma soprattutto ciò, che clinicamente faceva credere poco probabile una localizzazione nel lobo temporale D., era la constatazione di una lesione delle vie piramidali senza nessun deficit dei nervi oculomotori e del III paio in particolare, nè di altri nervi cranici (sindromi alterne mesencefaliche, pontine o bulbari). È infatti molto raro che, nei tumori del lobo temporale la compressione della via piramidale avvenga a livello del girus centralis anterior o del centro ovale o della capsula interna; inoltre in questi casi frequentemente si ha, per lo meno prevalentemente, una lesione dissociata della via motrice, perchè vengono più facilmente lese le zone più basse del girus centralis o delle fibre corrispondenti.

Ma a parte questa considerazione, nel nostro caso era più logico ammettere che la lesione della via piramidale avvenisse per opera di un tumore avente sede nel lobo frontale, sopratutto perchè per una tale localizzazione parlavano anche altri sintomi e cioè: la precocità e l'intensità dei disturbi cerebellari, ed i gravi disturbi psichici. Si sa infatti che i disturbi del tipo cerebellare, quantunque nei tumori del lobo temporale sono tanto frequenti da aver acquistato diritto di cittadinanza (Knapp), purtuttavia, per concorde opinione degli AA., non sono precoci, anzi in genere piuttosto tardivi, mentre nei tumori dei lobi frontali essi, non di rado, sono molto precoci ed intensi, tanto che, sono stati causa di errori di diagnosi, ed hanno spinto, a praticare interventi operativi sul cervelletto. Ora nel nostro paziente, è stata appunto una notevole incertezza della deambulazione a tipo cerebellare ad aprire il quadro morboso; in ogni modo la sindrome cerebellare da noi constatata era in verità, molto spiccata (deambulazione a tipo atassico cerebellare, asinergia, atassia).

Quanto ai disturbi psichici, essi nel nostro malato erano veramente intensi, se si considera il breve decorso della malattia, ed inoltre presentava molti dei caratteri, che si riscontrano con frequenza nei tumori dei lobi frontali, pur non essendo specifici di questa sede (sindrome psichica prefrontale). Il p. era infatti notevolmente apatico, sonnolente, ottuso affettivamente; mancavano in lui completamente il senso di malattia e qualsiasi iniziativa psicomotoria, o psichica, e spesso ha mostrato tendenza al motteggio ed alle arguzie, negli interrogatori da noi praticati, così da riprodurre in sfumatura la particolare condizione mentale, a cui le Jastrowitz e dopo di lui altri AA. (Oppenheim, Giannulli, Serag, ecc.), hanno dato molto valore, come segno di lesione dei lobi frontali.

Per tutte queste considerazioni, pur non potendo escludere del tutto una sede temporale si credette più probabile una localizzazione frontale destra e con la diagnosi di « *tumor lobis frontalis dexteri* », alla quale non si potè portare il conforto dell'encefolografia, non essendosi riempiti i ventricoli con

l'iniezioni di aria della via lombare, fu inviato in Clinica Chirurgica, perchè ivi fosse praticata la puntura ventricolare, e successivamente l'intervento operatorio.

Dalla cartella della Clinica chirurgica:

19-VII-1935. Ventricolografia bilaterale (tecnica Deary): A sin. si raggiunge facilmente il ventricolo, da cui fuoriesce liquor con forte pressione. Con la siringa di Juslé si aspirano frazionatamente 40 cc. di Liquor e si immettono 30 cc. diaria. A destra raggiunto il ventricolo ne fuoriescono poche goccie di Liquor forse misto ad aria, poi circa 10 cc. di Liquor. Dopo la v. g. il P. è peggiorato notevolmente: polso piccolo e frequente, forte pallore del volto, grave stato soporoso.

La ventricolografia ha mostrato riempimento normale del ventricolo sinistro. Il ventricolo destro non si è mai riempito, nemmeno con i cambiamenti di posizione della testa. Ciò dimostra che esso è obliterato o per compressione o per neoproduzione o per chiusura del forame di Monro.

Il ventricolo sinistro è lievemente dilatato per idrocefalo interno.

Atto operativo (19-VII-1935, ore 18).

Anestesia locale, 2 dil. scopol.

Emostasi preventiva del cuoio capelluto con suture incatenate.

Incisione e scollamento di un lembo muscolo-cutaneo fronto-parietale destro; col trapano di Jantzen si asportano due rondelle grandi e si amplia poi la breccia con la pinza.

La dura è lucida, fortemente tesa. Si apre la dura. Grosso ematoma sottodurale recente. La massa cerebrale tesa protende dalla breccia. Non si scorge tumore. Si tenta senza risultato di pungere il ventricolo. Si solleva cautamente il lobo frontale: la fossa cranica anteriore è libera. Poichè non è possibile suturare la dura; si copre il cervello con un lembo di fascia lata che si sutura ai margini della dura.

Sutura in un piano del lembo muscolo-cutaneo con punti staccati in alto.

Condizioni generali subito gravi. Polso frequentissimo, non si riesce a contare. Respiro stertoroso. Coma.

20-VII-1935. Il p. non si solleva dallo stato comatoso. Obitus, ore 15.

Autopsia: Ferita recente chirurgica fronto-parietale destra.

Estratto l'encefalo si nota che tutto l'emisfero D. ha un volume molto maggiore del S. Le circonvoluzioni di entrambi gli emisferi sono appiattite, a D. più notevolmente che a S.

Osservando il cervello dalla base si nota che la configurazione del lobo temporale a D. è alterata, poichè non è più visibile il normale distacco del polo temporale ma questo si fonde con la superficie inferiore del lobo frontale omolaterale.

Le superfici inferiori di questi due lobi, appaiono trasformate in una massa di aspetto gelatinoso, biancastra, ove si disegnano, malamente distinti, i solchi e le circonvoluzioni.

La consistenza di queste zone (superfici inferiori dei lobi frontale e temporale destri) è minore di quella delle regioni omonime del lato opposto: piccole percussioni impressevi determinano una vibrazione gelatinosa del tessuto.

Sulla superficie mediale del lobo temporo-occipitale D. si nota una tumefazione della grandezza e della forma di una mandorla grossolanamente lobulata, di colorito roseo a superficie liscia, di consistenza molle elastica. Questa tumefazione si impianta con una larga base sulla parte mediale del lobo temporo-occipitale D. da cui sembra fuoriuscire. Medialmente viene in contatto, senza coinvolgerlo, con il chiasma ottico, i tratti ottici, il nervo oculomotore comune ed il peduncolo cerebrale di destra: queste formazioni appaiono ben conservate solo il peduncolo cerebrale si mostra lievemente compresso dalla massa neoplastica. Immediatamente dietro l'angolo posteriore del chiasma, si osserva che la regione dell'infundibolo è trasformata in una piccola massa di aspetto gelatinoso, rotondeggiante, dalla quale si stacca il peduncolo della ghiandola pituitaria. L'ipofisi non è di aspetto normale: ha la grandezza di una piccola nocciola fortemente appiattita a superficie liscia.

Osservando il cervello dalla convessità si nota che le circonvoluzioni del polo frontale D. sono deformate e non più bene distinguibili i solchi che le separano. Le circonvoluzioni del lobo temporale D. non hanno un aspetto normale: si presentano appiattite ed hanno una consistenza molle elastica, simile a gelatina.

Nella zona della convessità corrispondente alla breccia operatoria (fronto-parieto-temporale) si nota un'estesa soffusione emorragica sottopiale.

In un taglio frontale, a livello del ginocchio del corpo calloso, si nota che la sostanza midollare delle circonvoluzioni frontali inferiori (F_3 e circonvoluzioni orbitarie) è trasformata in una massa neoplastica, di consistenza gelatinosa e di aspetto variegato rosso-grigiastro. Questa massa neoplastica medialmente si spinge nel corno frontale del ventricolo omolaterale, nel quale sporge invadendolo quasi completamente: lateralmente invade la cortex della F_3 e delle circonvoluzioni orbitarie. Il corno frontale del ventricolo laterale S. appare notevolmente dilatato (fig. 6).

In un secondo taglio frontale a livello del chiasma ottico, si nota una massa neoplastica, con gli stessi caratteri di quella descritta nel taglio precedente, che invade tutta la sostanza midollare e gran parte della corticale del lobo temporale destro. Il tessuto neoplastico coinvolge tutto il lobo dell'insula ed alla periferia non ha limiti netti: medialmente infiltra il nucleo lenticolare e la regione ad esso sottostante, risparmiando la capsula interna: in basso invade la sostanza midollare ed in parte la corticale del lobo temporo-occipitale; in basso e medialmente, attraverso la fessura del Bichat si continua con l'escrescenza carnosa già descritta, che trovasi dietro il chiasma; in alto giunge ad infiltrare la zona inferiore della sostanza bianca del lobo parietale.

La parte centrale del neoplasma è occupata da un vasto focolaio emorragico recente. Il ventricolo cerebrale laterale sinistro è notevolmente dilatato; il destro appare in gran parte occupato dalle formazioni che costituiscono il pavimento e che sono spostate verso sinistra, tanto da restringere notevolmente il III ventricolo che appare come una fessura obliqua, dall'alto in basso e da S. verso D. (fig. 7).

In un terzo taglio frontale, passante per il terzo prossimale del ponte, si nota che la massa neoplastica ha un'estensione minore che sul taglio precedente; esso occupa la sostanza midollare del lobo temporale estendendosi lateralmente e medialmente al corno sfenoidale del ventricolo laterale. Lateralmente infiltra la sostanza midollare e corticale delle T1 e T2; medialmente sostituisce del tutto le formazioni del corno di Ammone e la circonvoluzione dell'ippocampo, continuandosi attraverso la fessura di Bichat con la parte posteriore dell'escrescenza carnosa già descritta nella base. Medialmente si estende fino al talamo ottico ed al peduncolo cerebrale di D. che appaiono lievemente spostati verso S. ma non infiltrati, nè deformati. I corni sfenoidali del ventricolo laterale appaiono notevolmente dilatati (fig. 8).

In un quarto taglio frontale passante a 4 dita trasverse dal polo occipitale al davanti della scissura perpendicolare interna non si nota più traccia dell'infiltrazione neoplastica. Si osserva solo che il corno occipitale del ventricolo destro è ridotto di volume rispetto al sinistro.

Nulla di particolare per il resto dell'autopsia se si eccettua una intensa congestione ed edema polmonare.

L'esame istologico praticato su preparati allestiti con diversi metodi (ematossilina ed eosina, Van Gieson, Nissl, Bielschowsky, Rio Hortega, Penfield) ha rivelato che il tessuto neoplastico è costituito per tutta la sua estensione, da elementi cellulari, che mostrano un notevole polimorfismo.

I nuclei, disposti senza ordine alcuno, sono di varia grandezza e forma: alcuni rotondeggianti, piccoli, ricchi di cromatina riunita in grossi blocchi, altri più voluminosi di forma varia, rotondeggiante, ovale, allungata, con cromatina disposta in reti più o meno fitte e grossolane. Frequentemente si notano aggruppamenti di numerosi nuclei, giacenti in un unico citoplasma (fig. 9). Non raramente si osservano cariocinesi, normali od atipiche e fenomeni di degenerazione nucleare (cariolisi, cariorexi).

Il citoplasma degli elementi cellulari ha limiti non sempre ben distinti. Nei preparati colorati con ematossilina ed eosina, in molti punti, l'eosina colora un reticolo continuo e qua e là qualche cellula di cui sono distinguibili i limiti. Con i metodi di Rio Hortega e del Penfield si può meglio rilevare che la forma degli elementi cellulari è molto variata; in alcuni di essi il citoplasma è allungato e disposto ai poli del nucleo (cellule bipolari), in altri circonda tutto il nucleo ed invia prolungamenti scarsi o molteplici di varia grandezza e lunghezza.

Framezzo agli elementi neoplastici, si notano, nei tratti di sostanza grigia infiltrati, a volte aggruppate in piccole zone, a volte isolate, cellule nervose, con evidenti fenomeni degenerativi a carico del citoplasma (scomparsa delle fibrille e della sostanza cromatica) e del nucleo (rigonfiamento, cariolisi).

Quasi da per tutto, la massa neoplastica si mostra riccamente vascolarizzata. In alcune zone vi è una straordinaria quantità di vasi, la parete dei quali, di vario spessore,

Fig. 6. — Oss. II. - B. M.
1° taglio frontale.

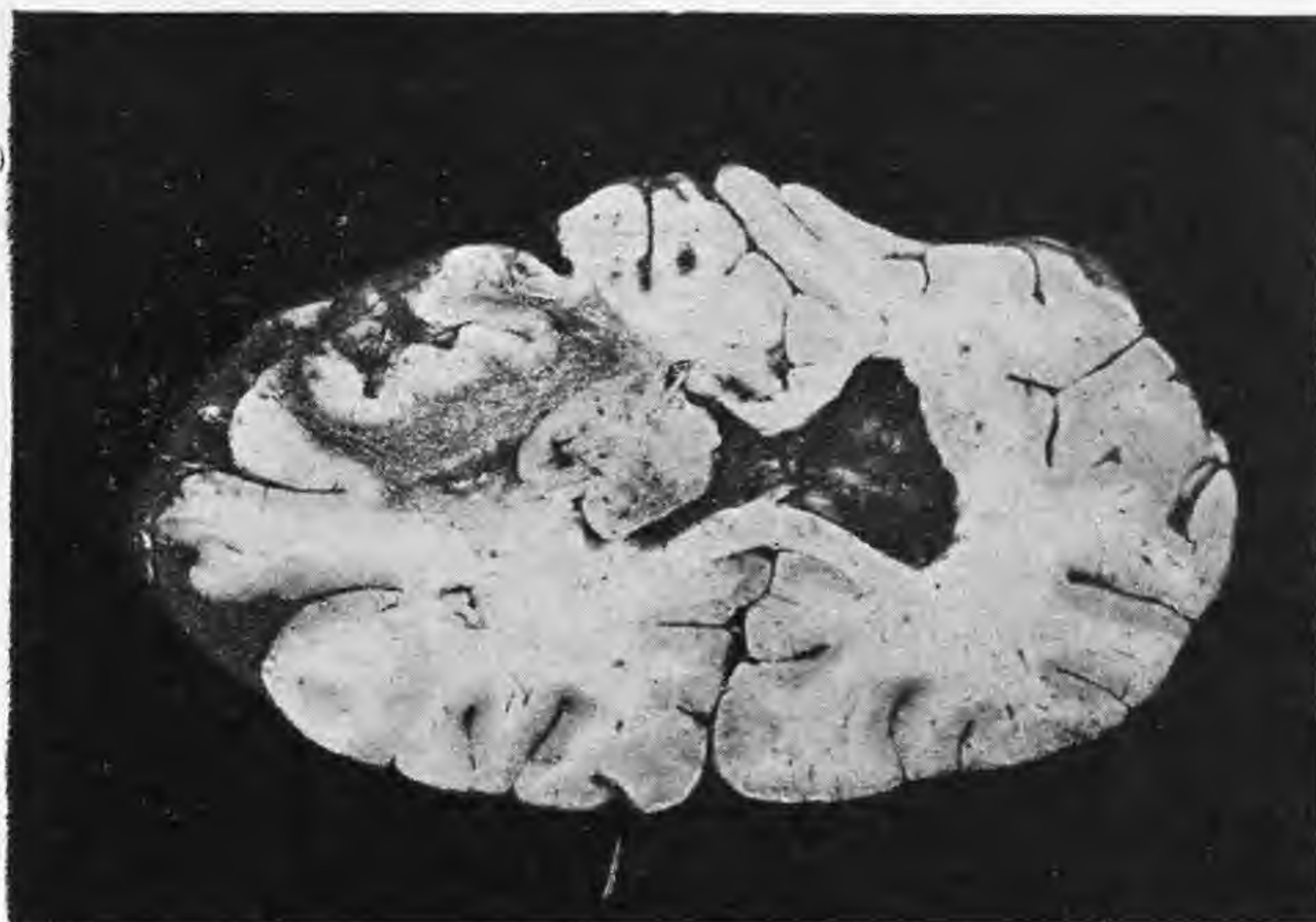



Fig. 7. — Oss. II. - B. M.
2° taglio frontale.

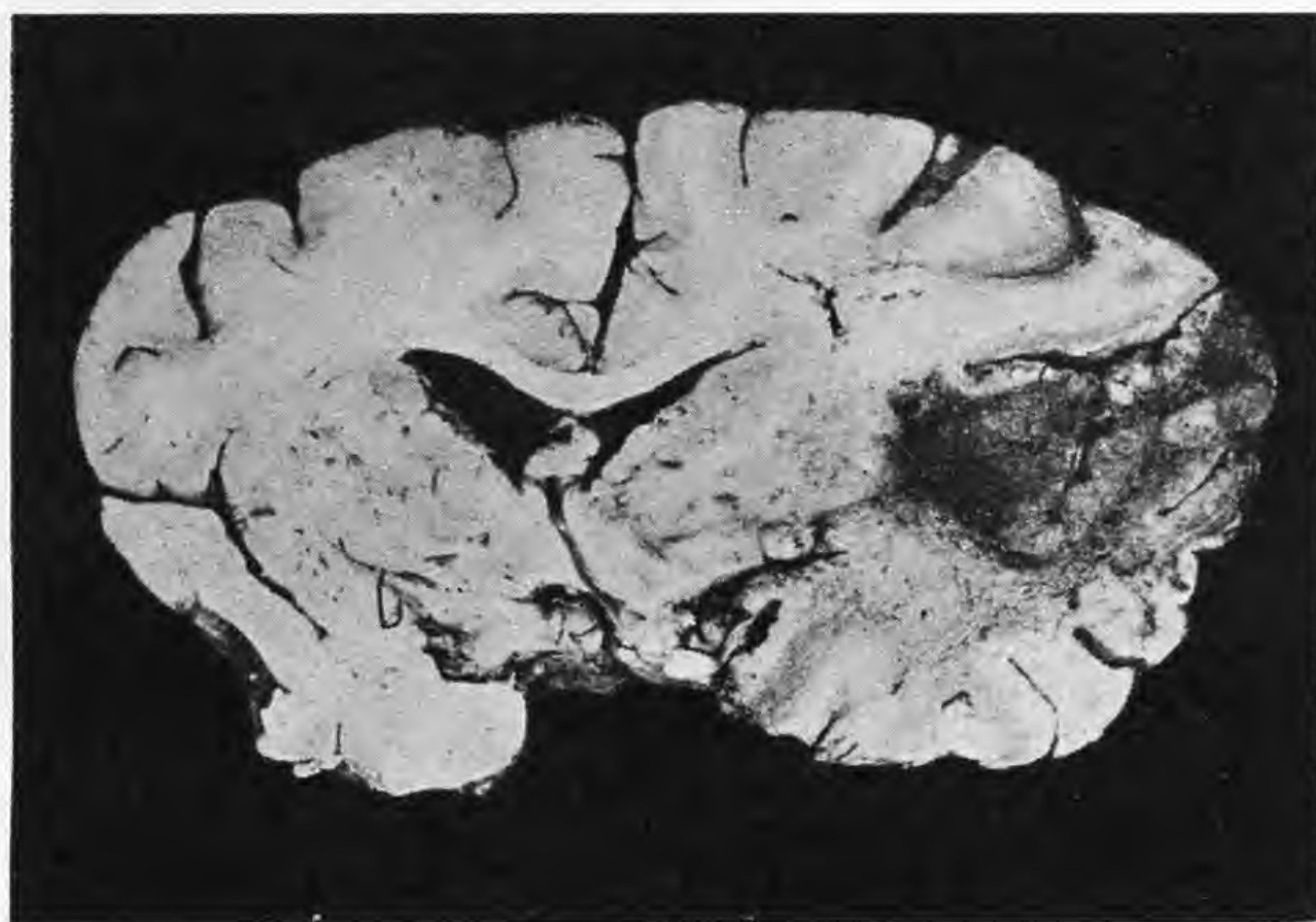
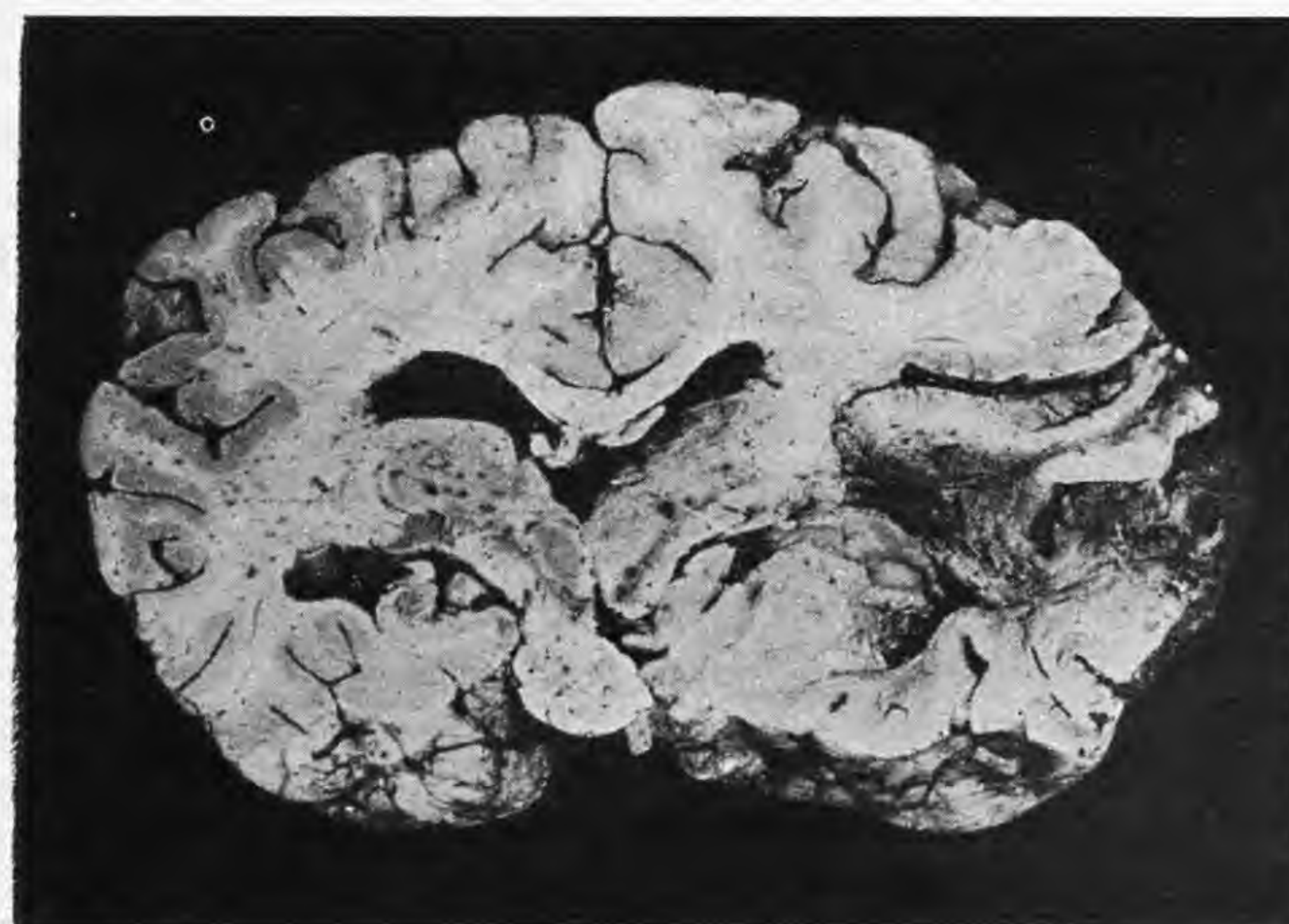



Fig. 8. — Oss. II. - B. M.
3° taglio frontale.

mostrano qua e là alterazione della normale struttura e fenomeni degenerativi. Frequenti sono le emorragie di varia estensione, alcune rilevabili solo microscopicamente.

L'estrema periferia del tumore non ha limiti distinti, ma si confonde con il parenchima normale, infiltrandolo.

Per i suddescritti caratteri, il neoplasma può, con sufficiente certezza, essere classificato nel gruppo dei « *glioblastomi multiformi* ».

Il reperto anatomico ha dunque dimostrato che il tumore aveva un'estensione molto maggiore di quella sospettata clinicamente, così come aveva già dimostrato la ventricolografia, in base alla quale il chirurgo, credette opportuno praticare un'ampia breccia fronto parietale.

Il tumore infatti interessava la sostanza midollare e corticale della F. 3, e del lobo orbitario di D., gran parte della sostanza midollare e corticale di tutte le circonvoluzioni temporali, temporo-occipitali e dell'insula, spingendosi verso la base dell'encefalo, ove prendeva contatto, con i nervi ottici, il n. oculomotore ed il peduncolo cerebrale di D. Medialmente aveva invaso il corno frontale D. e sospinto i gangli della base verso S., infiltrandoli in minima parte, tanto da restringere notevolmente il III ventricolo, e da spostarlo verso S.

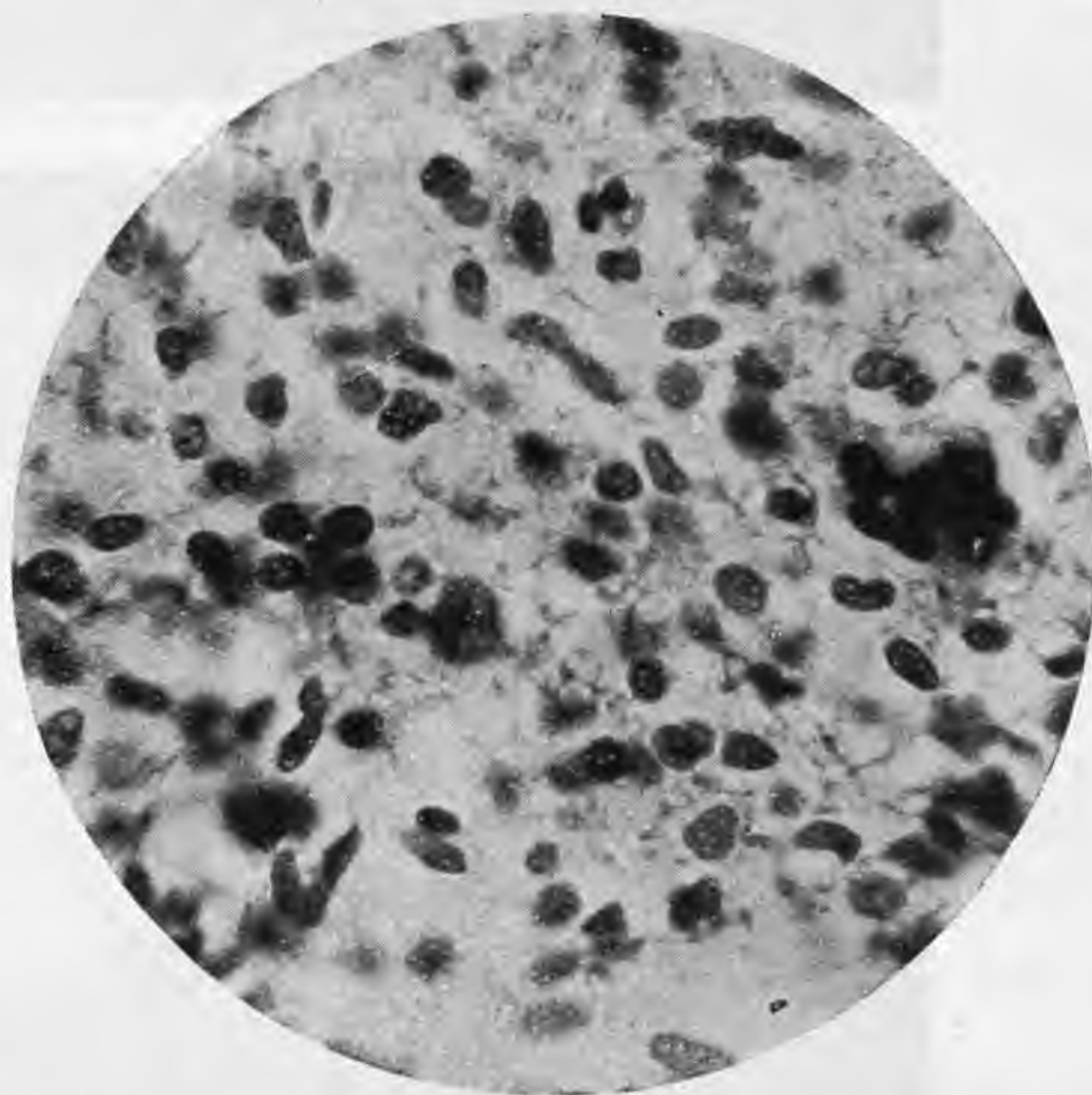



Fig. 9. — Oss. II - B. M. - Coloraz. met. Nissl. Obb. Koristzka imm. 1/15 oc. 2.

Clinicamente non era certo prevedibile (a parte il reperto encefalografico) una localizzazione tanto vasta, ed infatti abbiamo visto come tutti i sintomi presentati dal p. si potevano ottimamente conciliare, ammettendo un grosso tumore del lobo frontale D., filante verso i gangli della base, e comprimente il lobo controlaterale. Del resto anche il decorso relativamente breve della malattia tendeva piuttosto a far escludere una estensione molto diffusa.

La spiegazione di questo strano comportamento si può avere dallo stesso reperto anatomico: abbiamo visto infatti come le lesioni più gravi ed estese siano nel lobo temporale D. È quindi con molta probabilità questa la sede,

dove si è primitivamente sviluppato il tumore, quasi certamente, parecchio tempo prima che il paziente avvertisse alcun disturbo, e consultasse perciò i sanitari.

La localizzazione nel lobo temporale D., come abbiamo già visto a proposito del caso precedentemente discusso. molto spesso non dà alcun sintomo, nè obbiettivo, nè subiettivo, per cui il tumore ha avuto tempo di svilupparsi notevolmente, invadendo tutto il lobo temporale e poi, il lobo frontale e la base dell'encefalo. Questa invasione, che deve essere stata piuttosto rapida data la natura istologica della neoformazione, è potuta decorrere in principio silenziosa, finchè l'ipertensione endocranica, la vasta distruzione delle vie fronto-temporo-cerebellari, e la compressione esercitata sulla via piramidale, per lo spostamento notevole dei gangli della base, non hanno rivelato la sua presenza.

Ad onta dell'inesattezza della diagnosi, il nostro ragionamento clinico, circa la genesi dei sintomi presentati dal paziente, viene in gran parte confermato dal reperto anatomico. La sindrome piramidale, era stata messa in rapporto con una lesione del primo tratto della via motoria e non dei peduncoli. In realtà queste ultime formazioni, all'esame anatomico, appaiono lievemente spostate dalla massa neoplastica, che non le deforma affatto e prende contatto con esse proprio a livello dell'origine apparente del nervo oculomotore, del quale non fù constatato clinicamente alcun deficit. Invece all'esame del secondo taglio frontale si constata che il tumore ha esercitato una evidente compressione verso il lato mediale, a giudicare dal notevole spostamento dei gangli della base e della capsula interna, che appaiono rigettati verso il terzo ventricolo e verso il pavimento del ventricolo laterale sinistro. Il lume di queste cavità è perciò notevolmente ristretto, specie quello del terzo ventricolo, il quale, ad onta dell'idrocefalo interno, appare ridotto ad una sottile fessura, obliqua dall'alto al basso e da sinistra verso destra. L'addossamento delle pareti laterali del terzo ventricolo fa logicamente pensare che la compressione del tumore verso sinistra si sia fatta sentire, attraverso lo spostamento dei gangli della base, anche nel lato opposto alla sede del tumore, il che dà spiegazione del reperto clinico di un lieve ipertono anche negli arti di destra e del clono del piede bilaterale.

La compressione che, per la sua direzione di accrescimento, il tumore ha esercitato verso la metà controlaterale può renderci ragione anche della genesi dei gravi disturbi psichici, presentati dal paziente. È noto infatti che nelle lesioni bilaterali dei lobi prefrontali i disturbi psichici sono tanto frequenti da potersi considerare quasi come costanti: in base al reperto anatomico, nel nostro caso, possiamo pensare che, oltre le vie piramidali, anche i lobi frontali di entrambi i lati, siano stati lesi nella loro funzione, per la presenza del tumore. Perciò le nostre argomentazioni cliniche, che ci avevano fatto sospettare che i disturbi psichici, fossero espressione oltre che dell'ipertensione cerebrale, anche di una lesione dei lobi prefrontali sono state confermate dal reperto anatomico.

*
* *

Se consideriamo comparativamente i due casi esposti, si può constatare che essi, pur presentando molti punti di contatto nei riguardi della localizzazione e dell'estensione delle lesioni anatomiche, tuttavia si sono rive-

lati con una sintomatologia notevolmente diversa l'uno dall'altro, tanto da indurre a formulare diagnosi di localizzazione in lobi diversi. Infatti in entrambi i casi, le lesioni prevalenti erano nel lobo frontale e sopratutto nel temporale, nei quali lobi avevano un'estensione pressapoco uguale (F_3, lobo orbitario, cortex e sostanza bianca di tutto il lobo temporale ivi compreso le formazioni ammoniche), in entrambi i casi il tumore invadeva la base, molto più estesamente nell'osservazione I, in cui si era anche propagato ad una piccola zona del lobo occipitale. Se si considera che la diffusione del tumore verso la base, come abbiamo già accennato, non ha avuto alcuna importanza nella genesi dei sintomi di focolaio, come del pari la parziale lesione del lobo occipitale nell'oss. I, nei due casi esaminati ci troviamo di fronte ad una lesione presso a poco della medesima estensione, diffusa ai lobi temporali e frontali di D. che ha dato origine, in ciascuno di essi, ad una sintomatologia di focolaio quanto mai diversa. La diagnosi di sede fu perciò diversa nei due casi in nessuno dei quali fu possibile, nanche sospettare, la diffusione notevole del tumore.

La causa di questi errori va ricercata principalmente nella speciale localizzazione del processo morboso, che si è svolto con prevalenza in zone mute ed in lobi diversi attraversati da vie anatomiche, aventi la medesima funzione. Il lobo orbitario, il lobo prefrontale, la terza circonvoluzione frontale ed il lobo temporale di destra, sono zone cerebrali, la cui lesione può rimanere muta dal punto di vista della sintomatologia di sede, o dare luogo solamente a scarsi e vaghi segni di localizzazione: ciò è avvenuto nell'oss. I. Nell'oss. II la lesione di queste zone ha invece dato luogo principalmente ad una emisindrome di tipo cerebellare di notevole intensità; però neanche in questo caso si potè utilizzare con assoluta certezza questa sintomatologia per una diagnosi di sede, potendosi conciliare tanto con una lesione frontale che temporale destra. Perciò sopratutto in base ai concomitanti sintomi, ci sentimmo autorizzati ad escludere una piuttosto che l'altra localizzazione e poichè le nostre considerazioni pur essendo logiche, erano errate, esse ci condussero ad una diagnosi errata. Nè si può affermare che, se avessimo pensato alla possibilità di diffusione del tumore a più lobi (spiegazione questa che in linea generale, secondo il più corretto metodo clinico, si cerca per quanto è possibile di evitare) si sarebbe potuta, per lo meno sospettare la diagnosi giusta, poichè, come abbiamo visto, per la localizzazione temporale, non vi era assolutamente alcun segno, dal momento che avevamo considerato più logico spiegare la lesione delle vie piramidali come originaria dal tumore frontale. Analogamente nell'oss. I non vi era alcun sintomo, che potesse far sospettare la diffusione del processo al lobo frontale, al lobo occipitale ed alla base.

Queste constatazioni sono una prova evidente delle gravi difficoltà, che può presentare il problema diagnostico dei tumori cerebrali in genere ed in particolare dei tumori diffusi a più lobi, specie per particolari localizzazioni di essi. Le maggiori difficoltà sono in rapporto ad una serie di fattori, non sempre bene valutabili, i quali possono far variare la sintomatologia, fino a produrre, con localizzazioni pressochè identiche del tumore, sindromi quanto mai diverse, come è avvenuto, in modo particolarmente evidente, nei casi studiati nel presente lavoro.

La notevole divergenza della sintomatologia clinica presentata dai no-

stri pazienti merita di essere studiata più attentamente nella sua genesi fisiopatologica.

Nella discussione epicritica del rapporto fra sintomatologia clinica e reperto anatomico, abbiamo visto che i sintomi piramidali ed i disturbi psichici presenti nell'oss. II erano stati interpretati come fenomeni di compressione del tumore fronto-temporale sulla via piramidale omolaterale e, principalmente attraverso lo spostamento dei gangli della base, sulle formazioni analoghe del lato opposto; i sintomi cerebellari sono stati invece messi in rapporto con l'ampia distruzione delle vie fronto-temporo-cerebellari (o comunque con la lesione dei centri del telencefalo connessi con la funzione cerebellare). Tutti questi disturbi sono mancati nella oss. I, quantunque i lobi frontali e temporali fossero invasi dal tumore per una estensione press'a poco identica.

Per quanto riguarda le prime due sindromi considerate (sintomi piramidali e psichici) il differente comportamento osservato nei pazienti può facilmente spiegarsi, invocando, per ciascuno di essi, una differente direzione di accrescimento della massa neoplastica. È questo un termine molto spesso usato per renderci ragione della varia propagazione dei tumori, nel molle tessuto cerebrale, ma rimane sovente mal definito nel suo completo significato e nella sua genesi. Nel caso in questione però credo che una soddisfacente spiegazione si possa avere, considerando alcune caratteristiche proprie a ciascuno dei due neoplasmi e dipendenti sopratutto dalla loro natura istologica.

Sappiamo chè, i danni recati dai tumori nell'encefalo, sono dovuti a diversi processi che possono così riassumersi: invasione, distruzione e sostituzione del tessuto neoplastico al tessuto funzionale; compressione su zone non invase; lesioni a distanza, queste ultime dovute a disturbi circolatori, a fenomeni tossici ed alla diaschisi. Il tumore può avere rapporti di contiguità con parti del sistema nervoso senza tuttavia produrre in esso lesioni anatomiche apprezzabili o comunque sufficienti a generare disturbi della funzione.

I tumori da cui erano affetti i nostri pazienti, quantunque appartenenti alla categoria dei gliomi sono, diremo così, agli antipodi per le loro caratteristiche oncologiche. La paziente dell'oss. I era affetta da un'oligodendroglioma, il quale per la sua lentezza di sviluppo, per la sua scarsa tendenza infiltrativa, per la sua consistensa molle e per la povertà della vascolarizzazione, non solo non ha prodotte compressioni notevoli, pur estendendosi a contatto con le formazioni della base per una notevole superficie, nè ha generato lesioni a distanza, ma nel suo accrescimento ha cercato le vie più facili, nei ventricoli e nella base, per espandersi senza bisogno di distruggere, e si è arrestato di fronte ai gangli della base e dalla capsula interna, senza riuscire ad infiltrarli.

Ben diversamente è avvenuto nell'oss. II dove il gliobastoma multiforme, con il suo rapido sviluppo, con la sua notevole capacità di invadere e distruggere qualsiasi tessuto, con la sua ricca vascolarizzazione, causa di numerose e frequenti emorragie, si è diretto indifferentemente da tutti i lati. Si è propagato perciò anche medialmente dove ha invaso, ha compresso e spostato i gangli della base, ledendo la funzionalità delle vie piramidali e dei lobi prefrontali di entrambi i lati, aiutato in ciò dalle frequenti emorragie, che, di tanto in tanto, hanno aumentato bruscamente il volume del blastoma ed accresciuto gli assorbimenti tossici.

Si ha così una soddifacente spiegazione della differente direzione di accrescimento presentata dai due tumori. Ma le diverse caratteristiche oncologiche di

ciascuno di essi dànno ragione anche della mancanza della sindrome a tipo cerebellare nella paziente dell'oss. I, mentre questa precocemente ed in modo notevole si è presentata nel paziente dell'oss. II. In entrambi i malati una lesione press'a poco della medesima estensione ha distrutto ampiamente le vie fronto-temporo-cerebellari, ma nei due casi il tumore ha impiegato un periodo di tempo notevolmente differente per compiere questa distruzione: pochi mesi nell'oss. II, sei anni nell'oss. I. Nel cervello di quest'ultima paziente perciò è stato possibile che le formazioni di sinistra compensassero la lenta e graduale distruzione di quelle di destra, sostituendole nella loro funzione, così come in un afasico i centri di destra possono a poco a poco ripristinare in parte la funzione del linguaggio.

Si è visto dunque come, principalmente in base ai differenti caratteri oncologici, un tumore cerebrale, pur essendo localizzato sempre nella stessa sede, possa dare origine ad una sintomatologia clinica quanto mai differente; si è anche dovuto constatare che per particolari localizzazioni (zone mute, zone diverse attraversate da vie anatomiche destinate alla medesima funzione), sia talora impossibile, con le sole indagini cliniche, determinare la ubicazione e la eventuale diffusione di un neoplasma del cervello. D'altra parte però si è potuto, con ragionamento clinico, rigorosamente condotto, renderci ragione, sia pure parzialmente, della fisiopatologia dei sintomi, rispondente alla realtà deducibile dall'esame anatomico. Per il resto deve essere sufficiente soddisfazione l'aver constatato che dati gli elementi di fatto disponibili in vita e seguendo il più lineare ragionamento logico, non si poteva argomentare diversamente da quanto noi avevamo fatto, se pure i reperti anatomici si dimostrarono non in tutto corrispondenti alle nostre deduzioni.

RIASSUNTO.

L'A. riferisce e discute le osservazioni cliniche anatomo ed isto-patologiche praticate su due malati affetti da tumore cerebrale, interessante, in maniera prevalente i lobi frontale e temporale di destra. Dopo aver rilevato il contrasto fra la notevole diversità della sintomatologia clinica, presentata dai due pazienti, e la simiglianza molto spiccata nella localizzazione ed estensione delle lesioni, fa alcune considerazioni sulla clinica e sulla fisiopatologia di queste affezioni.

BIBLIOGRAFIA.

Artom G. Arch. f. Psychiatrie, LXIX, 1923.
Baley and Cushing. *A classification of the tumors of the glioma group.* Ed. Lipincott e C.
Bruns. Neurol. Zentralbl., XXIV, 1905.
Cestan. *Les épilepsies.* Ed. Flammarion, 1922.
Cushing. *Intracranial tumor, ecc.* Ed. Thomas, Baltimora, 1932.
Duret. *Les tumeurs de l'encéphale.* Ed. Alcan, Paris.
Giannuli. Riv. di Patol. Nerv. e Ment., 12, 1905.
Golderberger. Orvosi Helitap., Bd. XVI, 1-3 (cit. Artom).
Knapp. Zeitsch. f. die Ges. Neurol. Psych., XXIV, 1914.
Id. Deutsche Med. Woch., XXVI, 1918.
Kutzinski. Med. Klin., X, 1912.
Mingazzini. Riv. di pat. nerv. e ment., XVIII, 1913.
Id. Arch. f. psych., XLVII, 1910.
Oppenheim. *Lehrbuch der Nervenkrankheiten.* Ed. Karger, Berlin, 1923.

PFEIFFER. Arch. f. Psychiatrie, XLVII, 1910.
PISANI. Riv. Oto-Neuro-Oftalmologica, 1926.
REDLICH. Jahrb. f. Psych., XXXI, 1916.
SANDER. Arch. f. Psych., IV, 1873.
SEROG. Zeitsch. f. Psych., LXVIII, 1911.
VOGT. *Die Epilepsie des Kindealters*. Berlin, 1910.
Sulla sintomatologia dei tumori dei lobi frontali e temporali vedi anche:
BUNKE und FOERSTER. In *Handbuch der Neurologie*, 15 B., Raunbeengendenprozesse, Berlin, 1936.
COSTANTINI. *Sui tumori dei lobi frontali e temporali*. Il Policlinico, Sez. Medica, 5, 1925.
DE MARTEL et GUILLAUME. *Les tumeurs cerebrales*. Paris, 1931.
DE NIGRIS. *Contributo clinico ed anatomo-patologico allo studio dei tumori frontali*. Riv. oto-neuro-oftalmol., luglio 1932.
GOZZANO. *Tumori del lobo temporale*. Riv. di Neurol., vol. II, 1929.
KENNEDY. The Journ. of the Am. Med. Ass., II, 1932.
NIKITIN. *La funzione dei lobi frontali secondo le osservazioni cliniche*. II Congr. Intern. di Neurol., Londra, 1935.
OTTONELLO. *La sindrome acinetico-ipertonica nei tumori dei lobi frontali*. Riv. di Patol. Nerv. e Ment., XLV, 1, 1935.
POUSSEP. *Le diagnostic des tumeurs des lobes frontales*. Presse Méd., 72, 1925.
STRAUSS und KESCHNER. *Mental symptoms in cases of tumor of the frontal lobe*. Arch. of Neurol. und Psych., XXXIII, 1935.
VORIS, KEMOHAN und HUDSON. *Tumors of the frontal lobe*. Ibid., XXXIV, 1935.

IV.

ISTITUTO DI PATOLOGIA GENERALE DELLA R. UNIVERSITÀ DI ROMA.
Direttore: Prof. GUIDO VERNONI.

Il principio di Castle in rapporto alle caratteristiche del succo gastrico di diversi pazienti dimostrato secondo la tecnica di Singer (crisi reticulocitica).

LUIGI RICCIARDI, allievo interno.

Fino a pochi anni fa, per la patogenesi dell'anemia perniciosa progressiva s'invocavano i fattori più disparati. Alcuni pensavano ad influenze dannose di natura infettiva, altri, con maggior successo, esponevano il concetto che la malattia potesse derivare dalla produzione di sostanze tossiche, per opera delle quali gli organi ematopoietici e in ispecial modo il midollo osseo verrebbero ad essere inibiti nella loro funzione produttiva di globuli rossi. La scoperta del Castellino sull'azione del fegato come principio terapeutico essenziale e gli esperimenti dell'americano Castle e dei suoi collaboratori sulle modificazioni della crasi sanguigna in seguito all'introduzione di estratti di stomaco, hanno valso a chiarire sotto alcuni aspetti la patogenesi dell'anemia di Biermer. Castle negli ultimi anni ha dimostrato che somministrando ad ammalati di anemia criptogenetica carne precedentemente trattata con succo gastrico normale, riusciva ad ottenere gli stessi effetti terapeutici che con la somministrazione di fegato, e che al contrario som-

ministrando con le stesse modalità carne trattata con succo gastrico di anemici p. p. non era possibile ottenere alcuna modificazione sul decorso della malattia. Inoltre tale effetto negativo avevano succo gastrico e carne o dati separatamente in giorni diversi, o somministrati ambedue nello stesso giorno, ma con intervallo l'uno dall'altro. Dati positivi invece dava l'ingestione di carne trattata con succo gastrico di achilici senza anemia o di ammalati di cloroanemia achilica. Questi ultimi esperimenti dimostrando l'azione sulla carne non dei secreti gastrici conosciuti, pepsina e acido cloridrico, ma di un « quid » di natura sconosciuta, avente la proprietà di liberare un principio antianemico da alcuni alimenti, determinarono Castle ad ammettere l'esistenza nel succo gastrico normale di un « fattore intrinseco » specifico, secreto dalla mucosa stomacale. La natura di tale « fattore intrinseco » tuttora sconosciuto sarebbe, secondo Wilkinson e Klein ed anche secondo Castle da considerare di natura enzimatica. Ma contro l'ipotesi che il principio antianemico risultasse da una interazione tra succo gastrico e alimenti carnei, stanno le esperienze di Morris e collaboratori i quali potevano dimostrare che succo gastrico normale neutralizzato, introdotto parenteralmente negli ammalati di anemia perniciosa, provoca egualmente una notevole eritropoiesi. Williams e Van der Weer riuscirono a dimostrare la presenza del « fattore intrinseco » nella vacca, Wilkinson e Klein nel porco, dati questi che ci mostrano come il potere antianemico sia una qualità generale del succo gastrico. Sembra però che la dimostrabilità di tale sostanza sia legata al modo di estrazione; infatti Richter, Kim e Ivy videro che polvere di mucosa stomacale di cane, preparata con lo stesso metodo con cui si usa estrarre il principio antianemico dallo stomaco del porco, non influenzava in alcun modo il morbo di Biermer, mentre al contrario Gutzeit e Hermann ed anche Morris e collaboratori trovarono chiaramente che succo gastrico di cane aveva una efficace azione sulla eritropoiesi. Si è voluto identificare il principio antianemico contenuto o secreto dalla mucosa gastrica con il principio antipernicioso prodotto dal fegato, ammettendo che tale principio elaborato dallo stomaco, in un secondo tempo si depositasse nel fegato e di qui, entrando in circolo, producesse la sua azione stimolatrice sugli organi ematopoietici. Oggi non vi è alcun dubbio sulla diversità di queste due sostanze, dato anche il loro diverso comportamento al calore. Infatti il principio elaborato dal fegato si dimostra termostabile non essendo distrutto se non a temperature di oltre 100°; mentre al contrario basta esporre il fattore di Castle per 5 minuti ad una temperatura di 100° perchè questo divenga completamente inattivo. Inoltre Reimann e Weil dimostrarono che 10-20 gr. di fegato non producono nessun cambiamento nella crasi sanguigna in ammalati di anemia perniciosa progressiva, mentre invece somministrando la stessa quantità di fegato trattato però prima con succo gastrico normale, si ha un evidente eccitamento della attività eritropoietica dimostrata da un aumento di reticulociti in circolo. A questo proposito va notato che ben presto, tale valutazione numerica di reticulociti circolanti entrò nell'uso comune quale mezzo per mettere in evidenza un'azione stimolante o meno l'eritropoiesi da parte di svariati principi. Si parlò quindi di « crisi reticulocitica » dato l'andamento del fenomeno. Tali esperienze condotte direttamente sull'uomo affetto di anemia

p. p., trovarono un forte ostacolo alla loro estensione sia per la riluttanza degli ammalati a sottoporsi all'ingestione di carne trattata con succo gastrico, sia per la scarsità di soggetti non trattati con altri mezzi terapeutici. Nel 1932 Gänsslen osservò che iniettando in ratti succhi gastrici di ammalati di a. p. p. non si aveva aumento di reticulociti, ma la relazione che fece Gänsslen su questa esperienza fu invero poco estesa e di scarsa diffusione. Nel 1933 Cario e Gebhardt rilevarono che l'iniezione giornaliera di due cc. di « Campolon » nei ratti provoca in questi aumento di reticulociti circolanti; altri ricercatori poterono ugualmente stabilire che anche sostanze inefficaci nella cura dell'anemia di Biermer, come il « Triptofano » e l'« Istidina » provocano una crisi reticulocitica nei ratti. Singer ultimamente (1935) riporta i risultati delle sue esperienze su 250 ratti dimostrando come il succo gastrico normale, iniettato in tali animali, produce una crisi reticulocitica che manca al contrario con l'uso di succhi gastrici di anemici p. p. La grande estensione delle esperienze di Singer, ha dimostrato nettamente il vantaggio dell'uso del ratto quale testo biologico rispetto alle prove precedenti. Fleischacker e Schlesinger (1935) confermarono in parte i risultati di Singer notando però anche una relativamente grande percentuale di reazioni positive in casi di a. p. p.; le differenze però di tali risultati possono chiarirsi considerando che questi autori adoperarono nei loro esperimenti una tecnica un po' differente. Su consiglio del Direttore di questo Istituto prof. Vernoni, mi sono proposto di adottare la tecnica di Singer per saggiare come si comportasse il principio antianemico del succo gastrico in diversi pazienti del tubo gastroenterico, ma non affetti da alterazione della emopoiesi. Ciò anche allo scopo di rivelare quale relazione potesse eventualmente esistere tra la presenza o la efficacia del principio antianemico e la composizione del succo gastrico con speciale riguardo all'acidità.

Per queste ricerche ho potuto usufruire del materiale esistente nella R. Clinica Chirurgica diretta dal prof. R. Alessandri al quale, come pure al prof. V. Lozzi aiuto, esprimo i miei vivi ringraziamenti. Le grafiche che riporterò delle curve di acidità gastrica dei diversi pazienti sono desunte dai dati degli esami eseguiti nei laboratori della Clinica Chirurgica. La tecnica eseguita per l'estrazione del succo gastrico dagli ammalati è quella che comunemente si pratica per l'esame col metodo frazionato. Si vuota lo stomaco a digiuno e si somministra il pasto di prova. S'introduce nella cavità gastrica la sonda di Einhorn e s'iniziano le estrazioni frazionate che si ripetono a intervalli regolari. I vari campioni vengono sottoposti alla neutralizzazione con idrato sodico N/10 e mediante una semplice proporzione, si possono stabilire i valori con cui costruire le curve dell'acidità totale e dell'acido cloridrico libero. Il succo gastrico iniettato per via intramuscolare o per via ipodermica nei ratti, risulta da un miscuglio in parti esattamente uguali delle frazioni estratte nei vari tempi. Si filtra il miscuglio in modo da ottenersi un liquido limpido e il filtrato si inietta una volta sola in discreta quantità (6-8 cc.); non ha importanza il dosaggio della quantità del liquido nè sono consigliabili le iniezioni ripetute. Ha molta importanza invece la scelta del ratto, dato che animali vecchi non vanno soggetti alla variazione nel numero di reticulociti, così come non la presentano i conigli, i topini, le cavie. Prima di

eseguire l'iniezione ci si accerta del numero dei reticulociti contenuti nel sangue circolante dell'animale in esperimento, potendo tali elementi subire variazioni individuali. La presa del sangue si esegue giornalmente per la durata di 4-5 giorni dopo l'iniezione; s'incide la coda del ratto sino a lasciare uscire dalla vena una goccia di sangue che viene posta a contatto con un vetrino copri-oggetti, precedentemente ricoperto da un esilissimo strato di Brillant-Kresil-blau in soluzione alcoolica al 2 %.

Questo particolare della tecnica differisce leggermente dal metodo seguito da Singer, adottando questi il metodo di Kämmerer.

Con l'uno e con l'altro sistema ho potuto avere identici valori numerici, preferendo il semplice procedimento su riferito. I reticulociti vengono contati con l'aiuto di un oculare quadrettato sulla media di 1000 globuli rossi normali. I risultati di queste ricerche vengono chiaramente riassunti nelle seguenti tabelle:

CASO I. — R. Angela. Diagnosi: Appendicite.

GRAFICO DELL' ACIDITÀ GASTRICA

Digiuno 0' 15' — Pasto di prova 5' 10' 15' 30' 45' 60' 75' — Acidità per %: 70, 60, 50, 40, 30, 20, 10, 5

BILE: ASSENTE
SANGUE: ASSENTE
AC. LATTICO: ASSENTE

LA LINEA CONTINUA INDICA L'ACIDITÀ TOTALE - LA TRATTEGGIATA L'HCL. LIBERO

GRAFICO DELLA CRISI RETICULOCITICA

Giorno 8 9 10 11 12 13 14 15 — Retic. per %: 38, 34, 30, 26, 22, 18, 14, 10

RATTO ♂ - PESO GR. 150

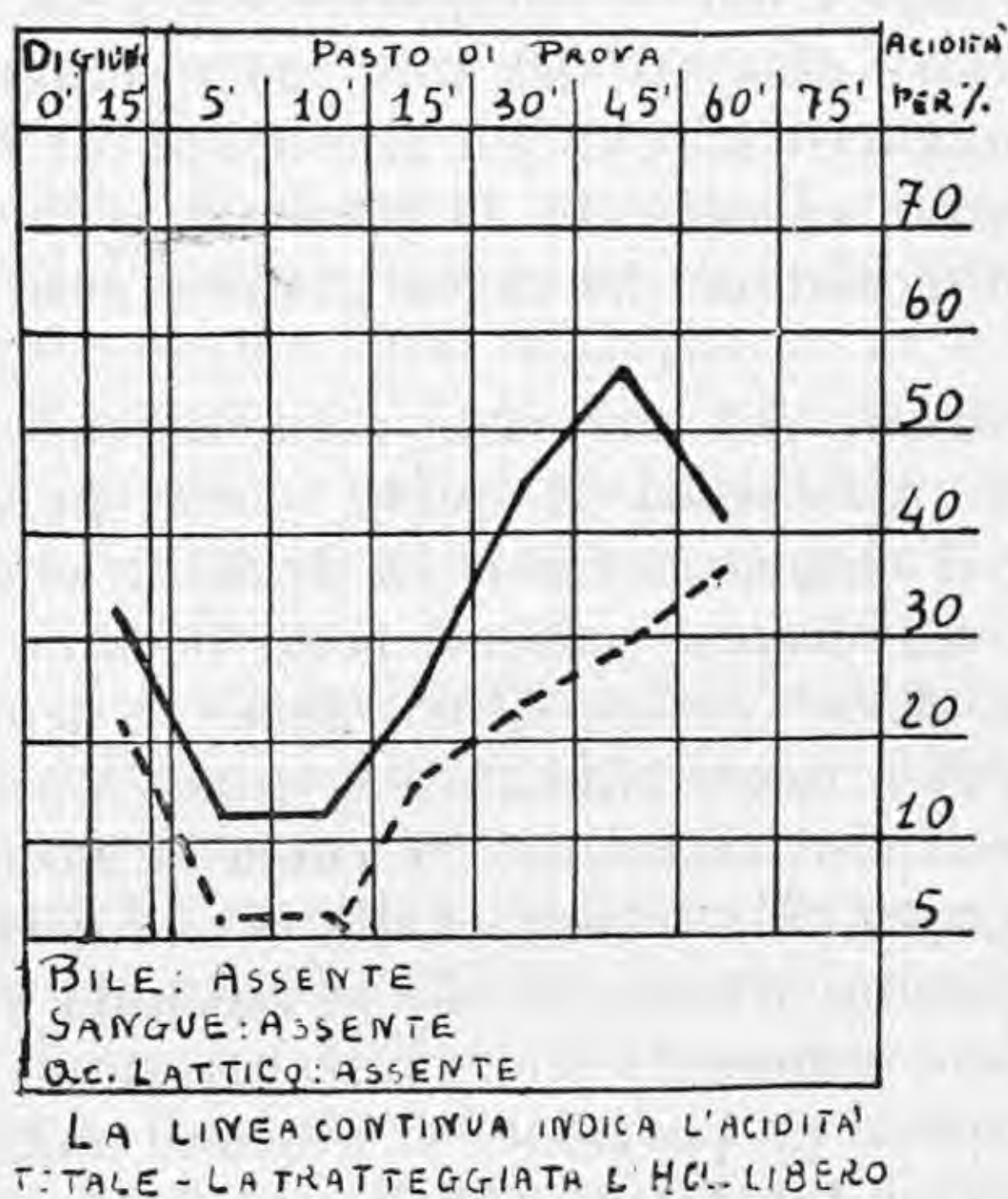
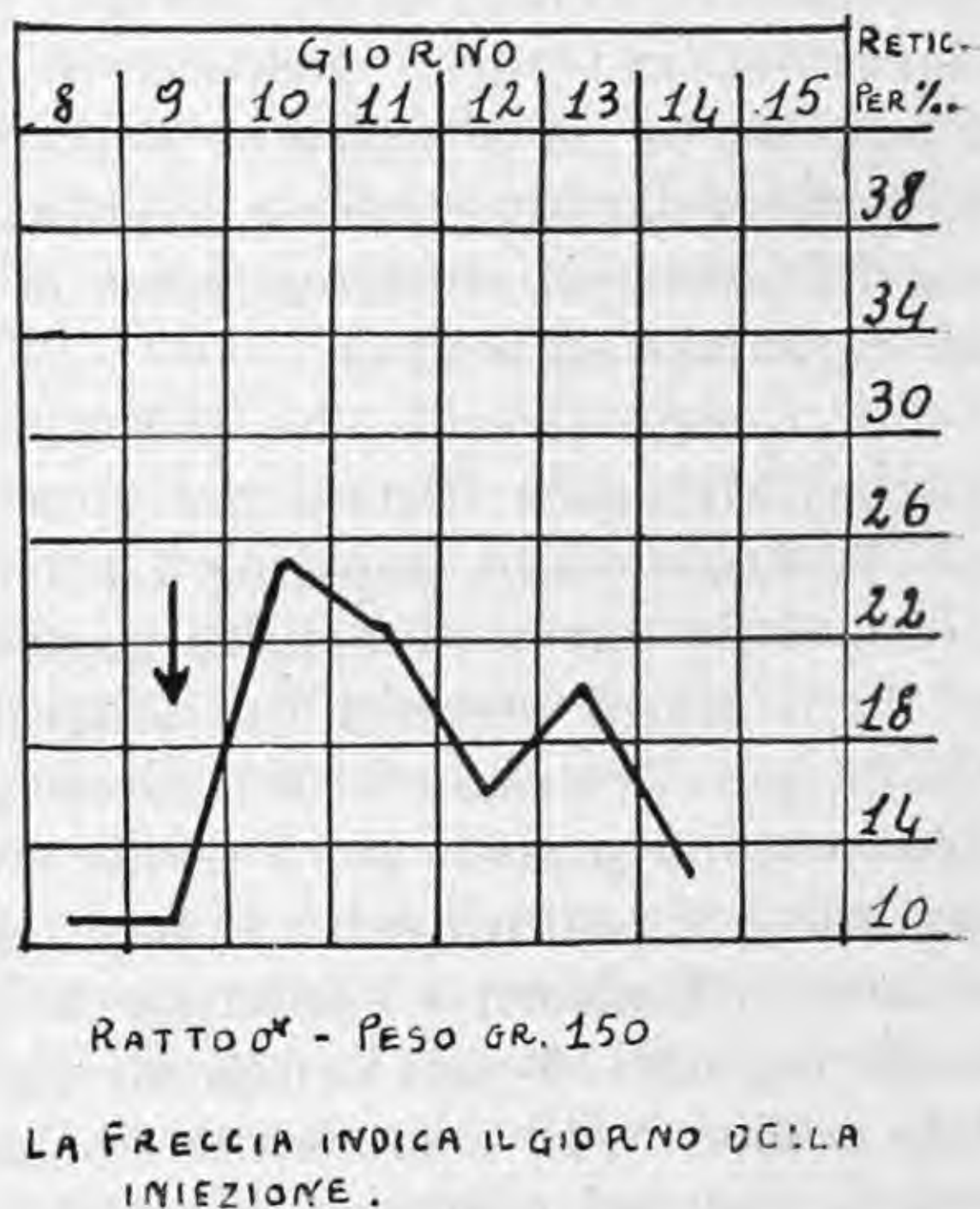
LA FRECCIA INDICA IL GIORNO DELLA INIEZIONE.

Caso II. — L. Assunta. Diagnosi: Tumore dello stomaco.

GRAFICO DELL'ACIDITÀ GASTRICA

BILE: ASSENTE
SANGUE: TRACCE
AC. LATTICO: PRESENTE

GRAFICO DELLA CRISI RETICULOCITICA

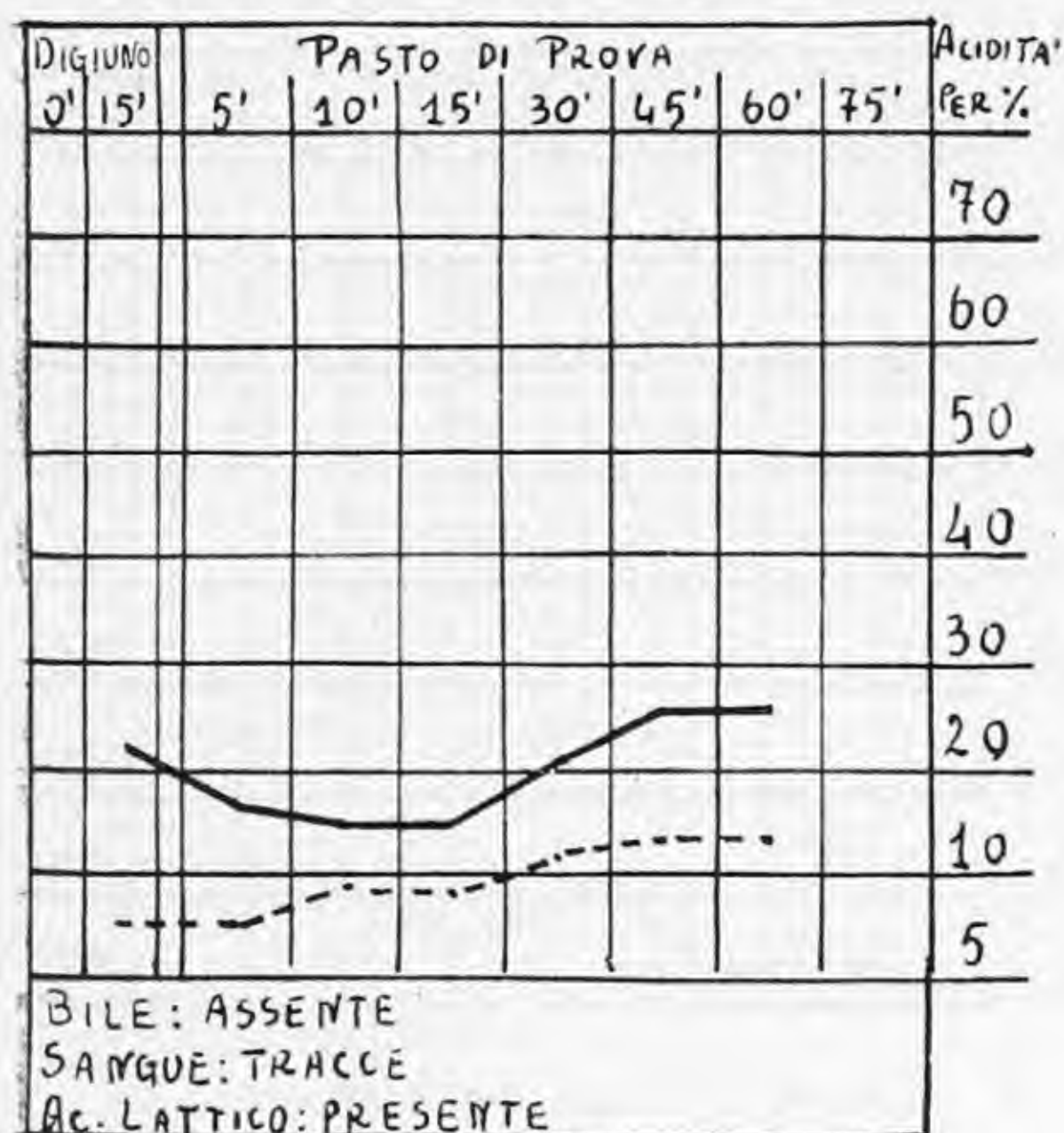
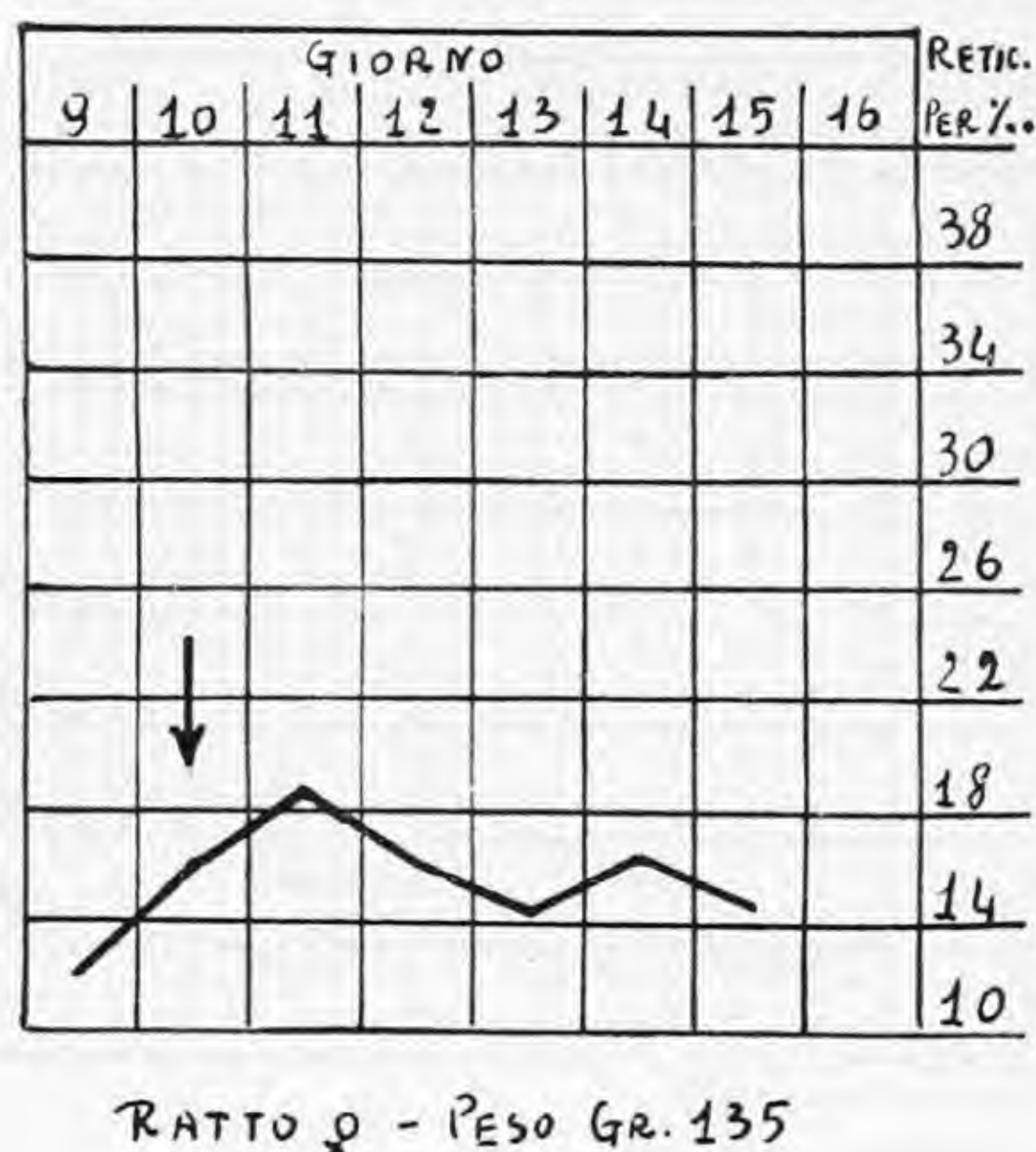
RATTO ♀ - PESO GR. 135

Caso III. — A. Romolo. Diagnosi: Ulcera gastrica.

GRAFICO DELL'ACIDITÀ GASTRICA

BILE: ASSENTE
SANGUE: TRACCE
AC. LATTICO: ASSENTE

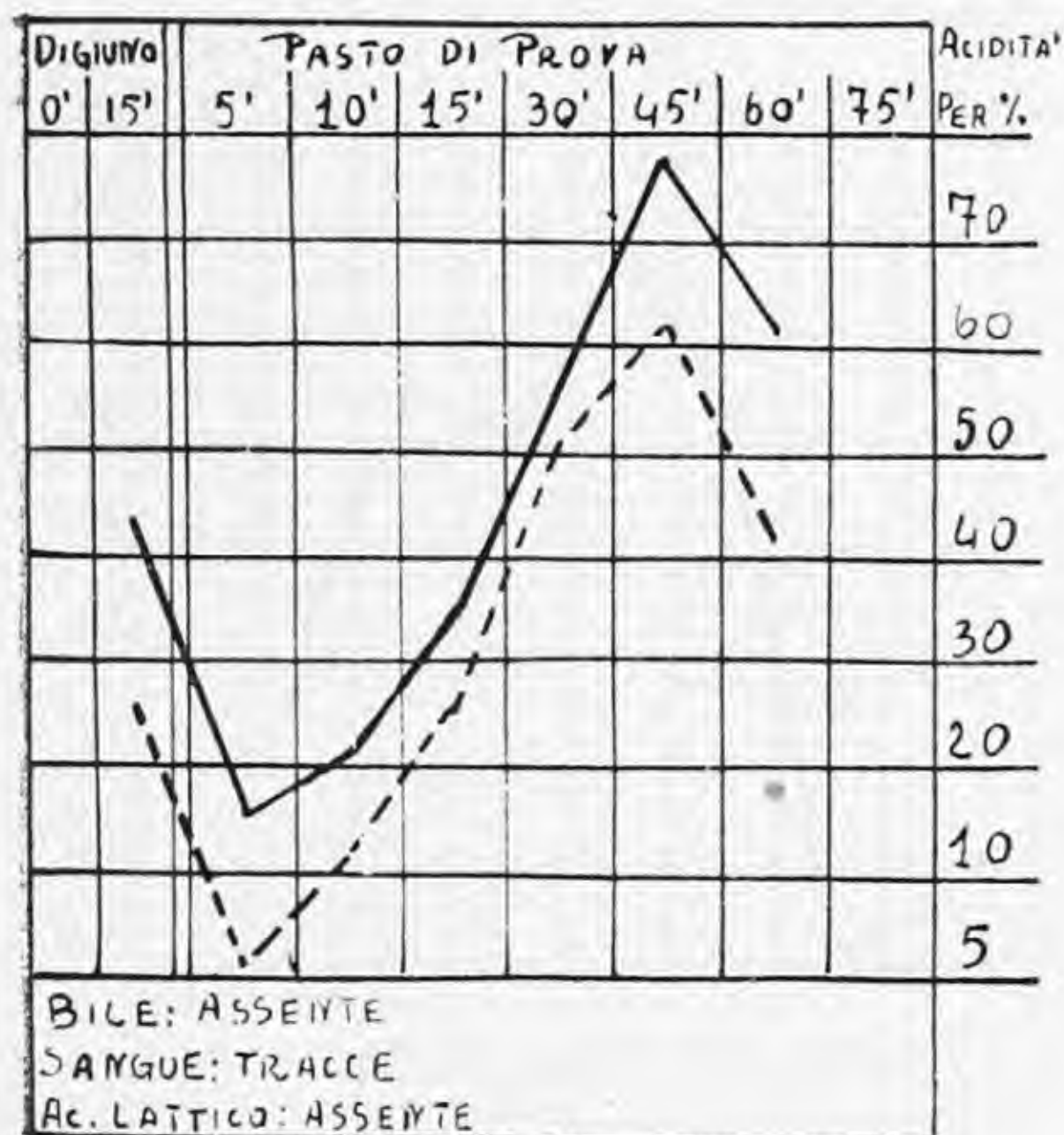
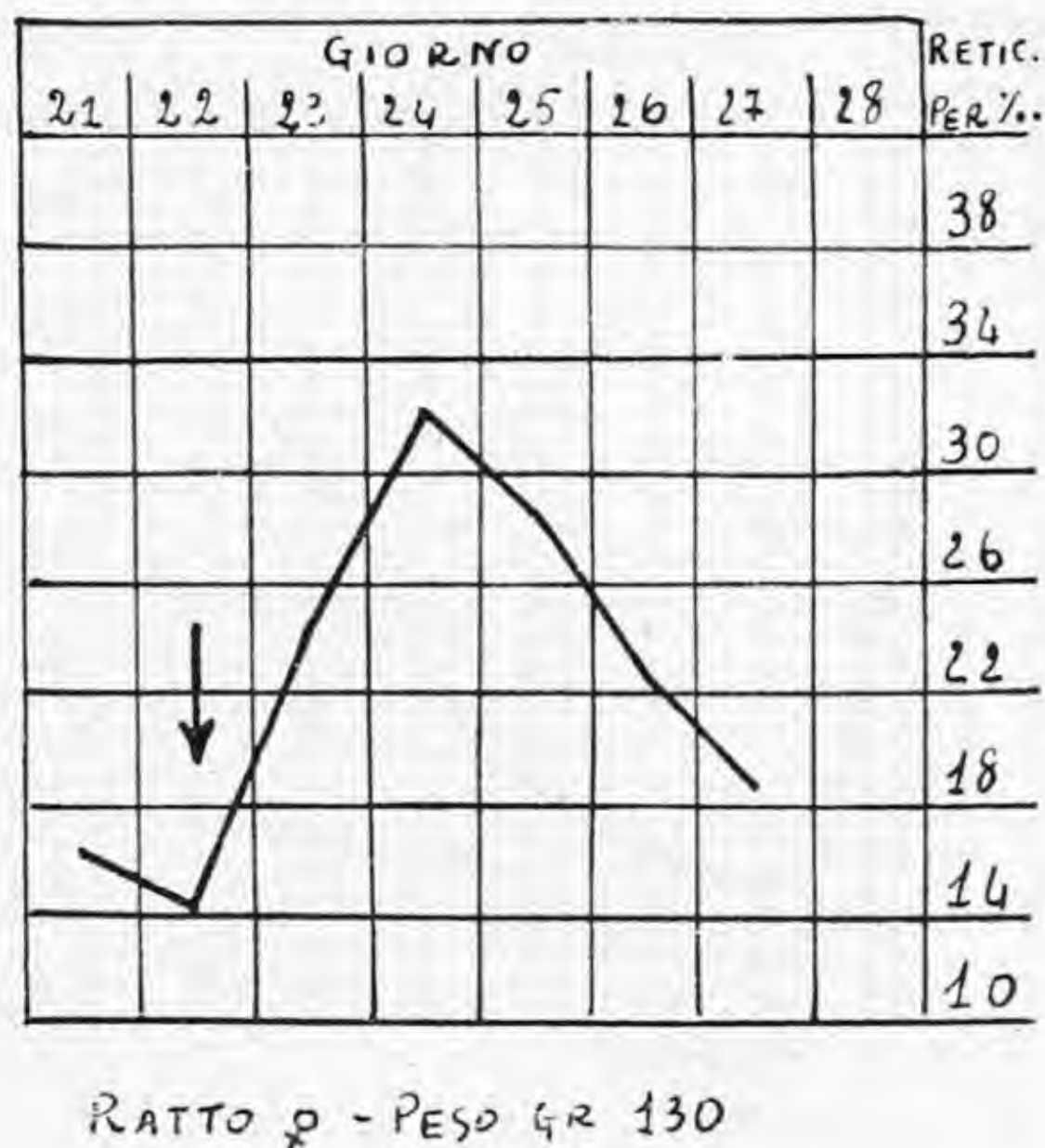



GRAFICO DELLA CRISI RETICULOCITICA

RATTO ♀ - PESO GR 130

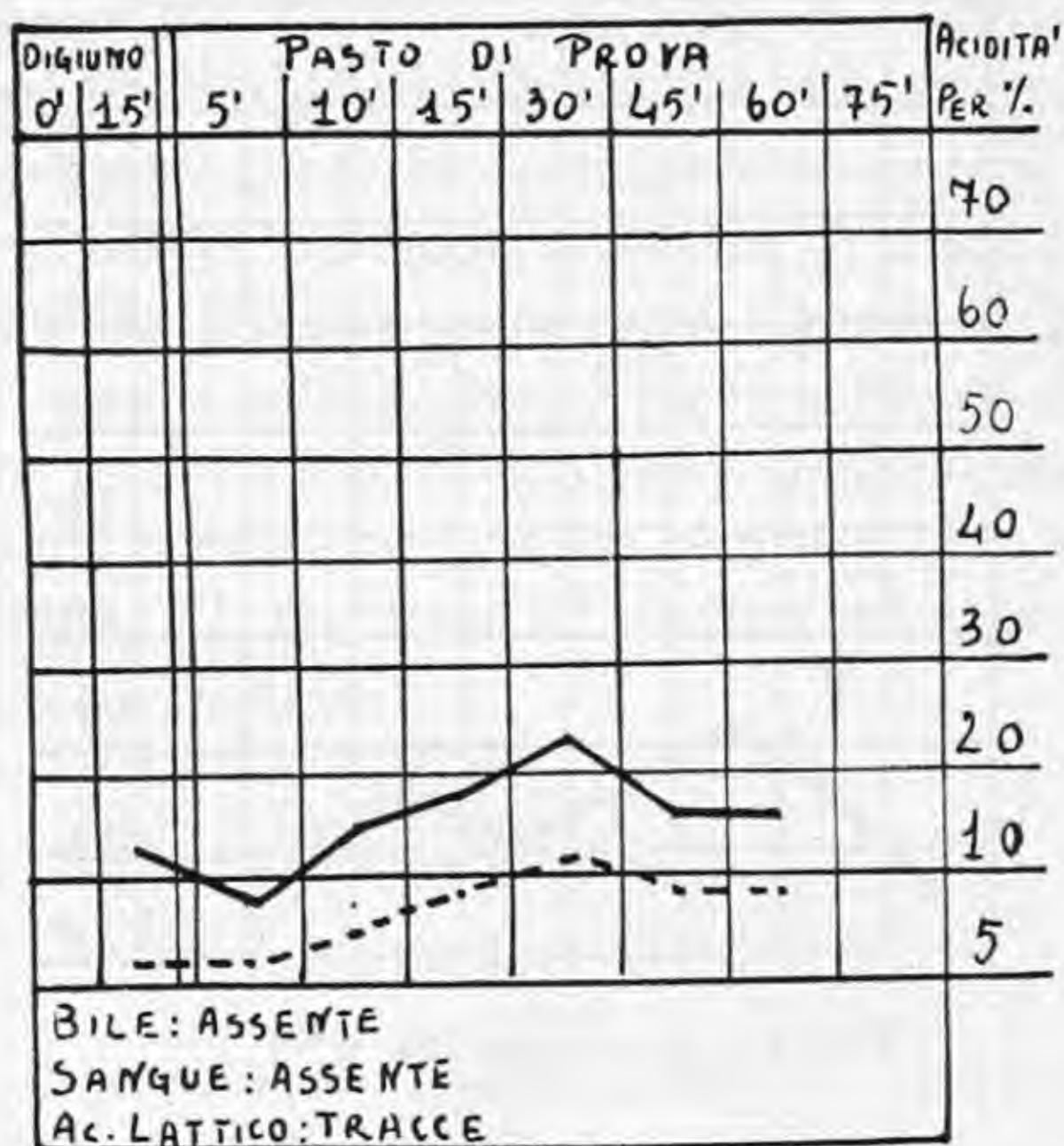
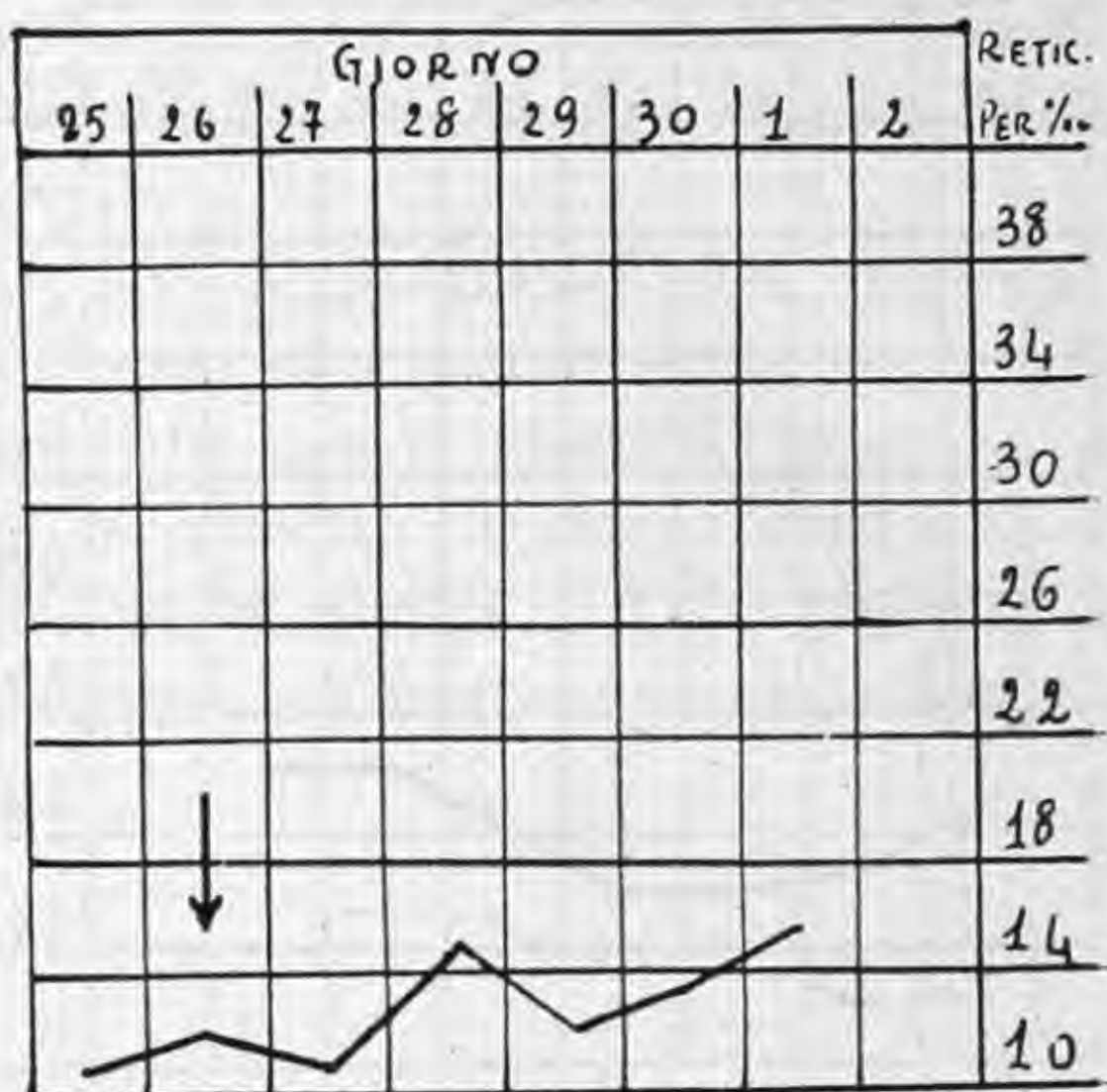
CASO IV. — P. Rosa. Diagnosi: Epitelioma dello stomaco.

GRAFICO DELL'ACIDITA' GASTRICA

DIGIUNO 0' 15' — PASTO DI PROVA 5' 10' 15' 30' 45' 60' 75' — ACIDITA' PER %. 70 60 50 40 30 20 10 5

BILE: ASSENTE
SANGUE: ASSENTE
AC. LATTICO: TRACCE

GRAFICO DELLA CRISI RETICULOCITICA

GIORNO 25 26 27 28 29 30 1 2 — RETIC. PER %. 38 34 30 26 22 18 14 10

RATTO ♂ - PESO GR. 140

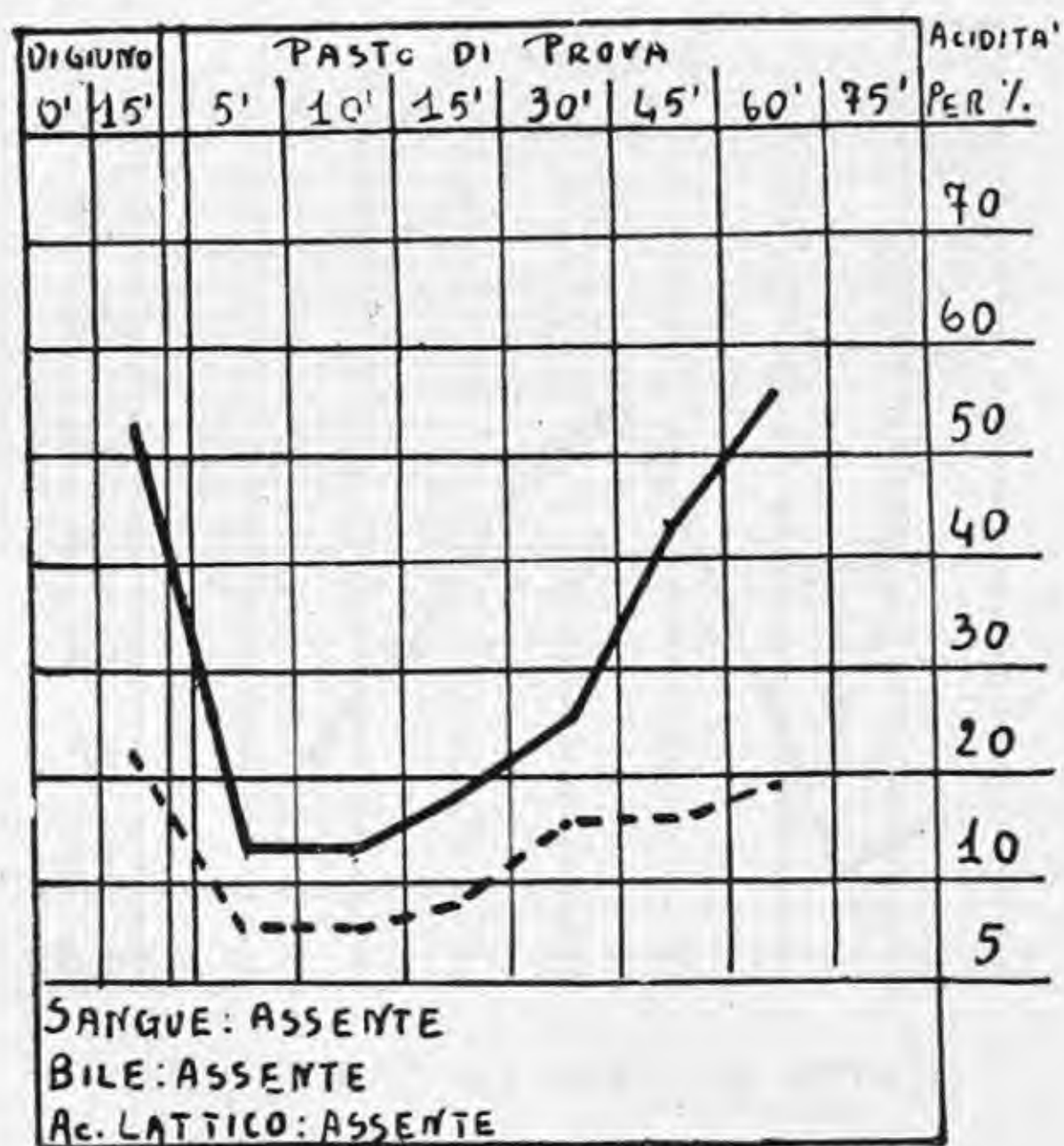
CASO V. — B. Alfredo. Diagnosi: Ulcera duodenale.

GRAFICO DELL' ACIDITA' GASTRICA

DIGIUNO 0' 15' — PASTO DI PROVA 5' 10' 15' 30' 45' 60' 75' — ACIDITA' PER %. 70 60 50 40 30 20 10 5

SANGUE: ASSENTE
BILE: ASSENTE
AC. LATTICO: ASSENTE

GRAFICO DELLA CRISI RETICULOCITICA

GIORNO 27 28 29 30 1 2 3 4 — RETIC. PER %. 38 34 30 26 22 18 14 10

RATTO ♂ - PESO GR. 140

CASO VI. — Di G. Augusta. Diagnosi: Gastrite.

GRAFICO DELL'ACIDITA' GASTRICA

GRAFICO DELLA CRISI RETICULOCITICA

SANGUE: PRESENTE
BILE: ASSENTE
AC. LATTICO: ASSENTE

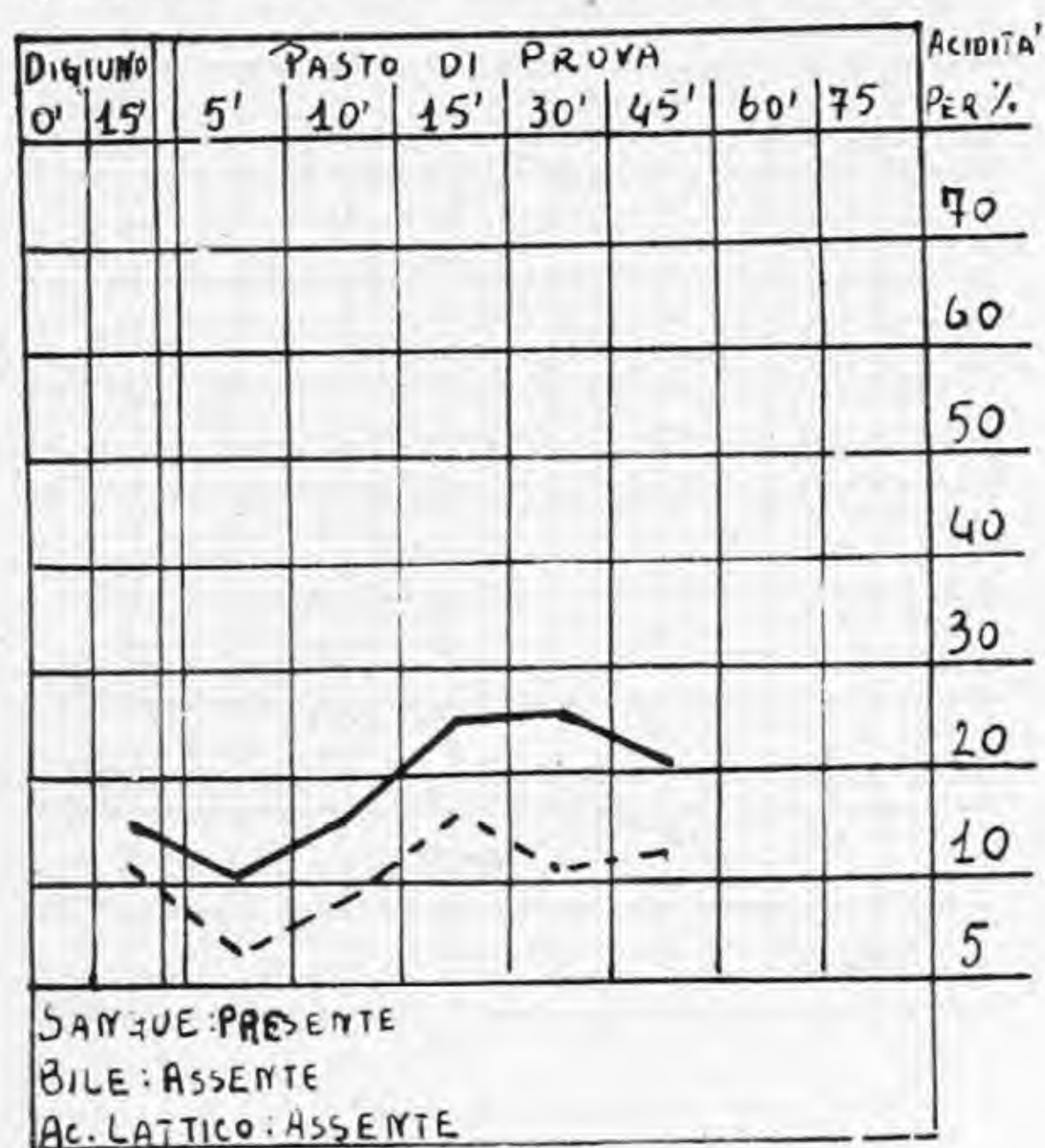
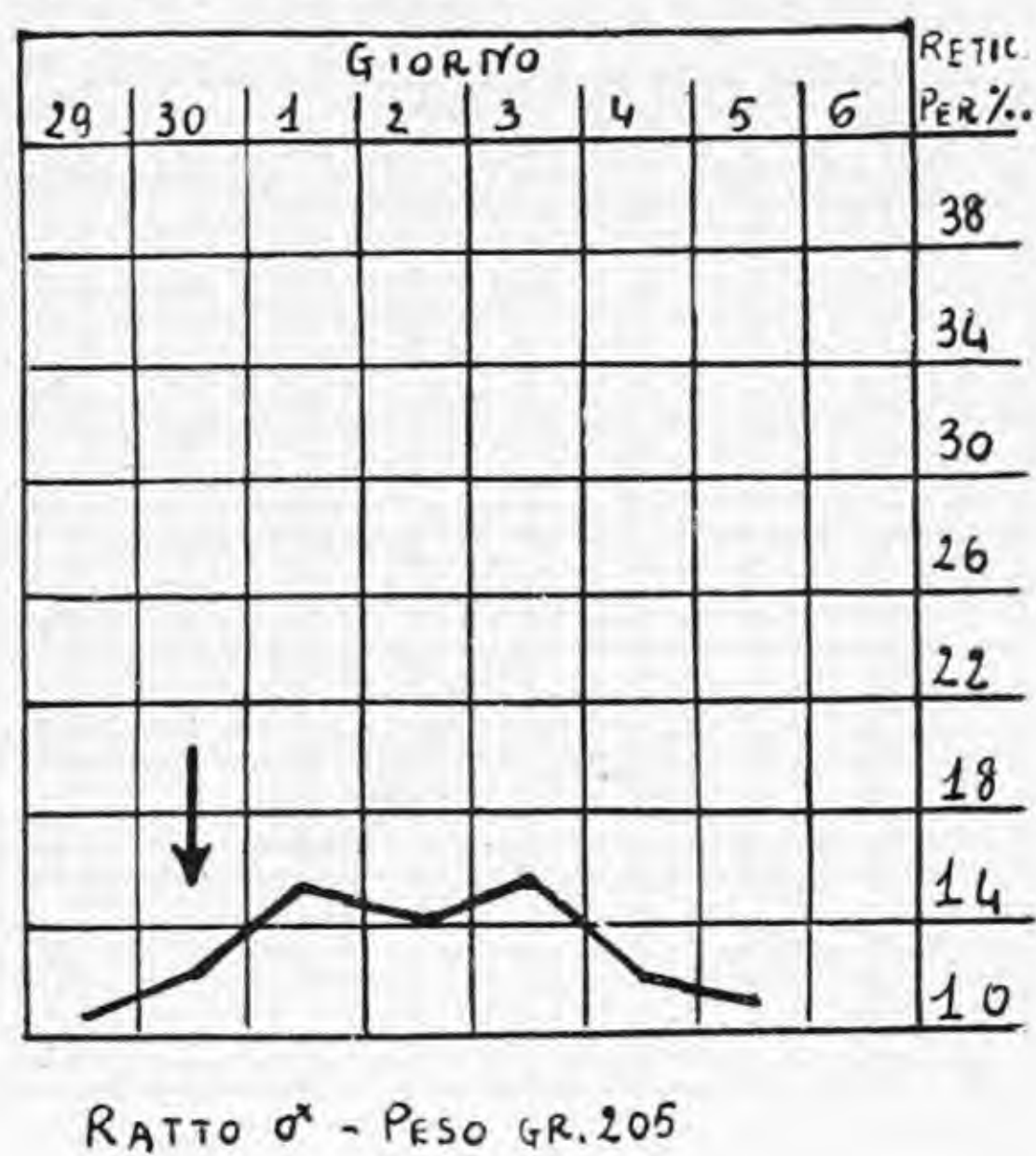
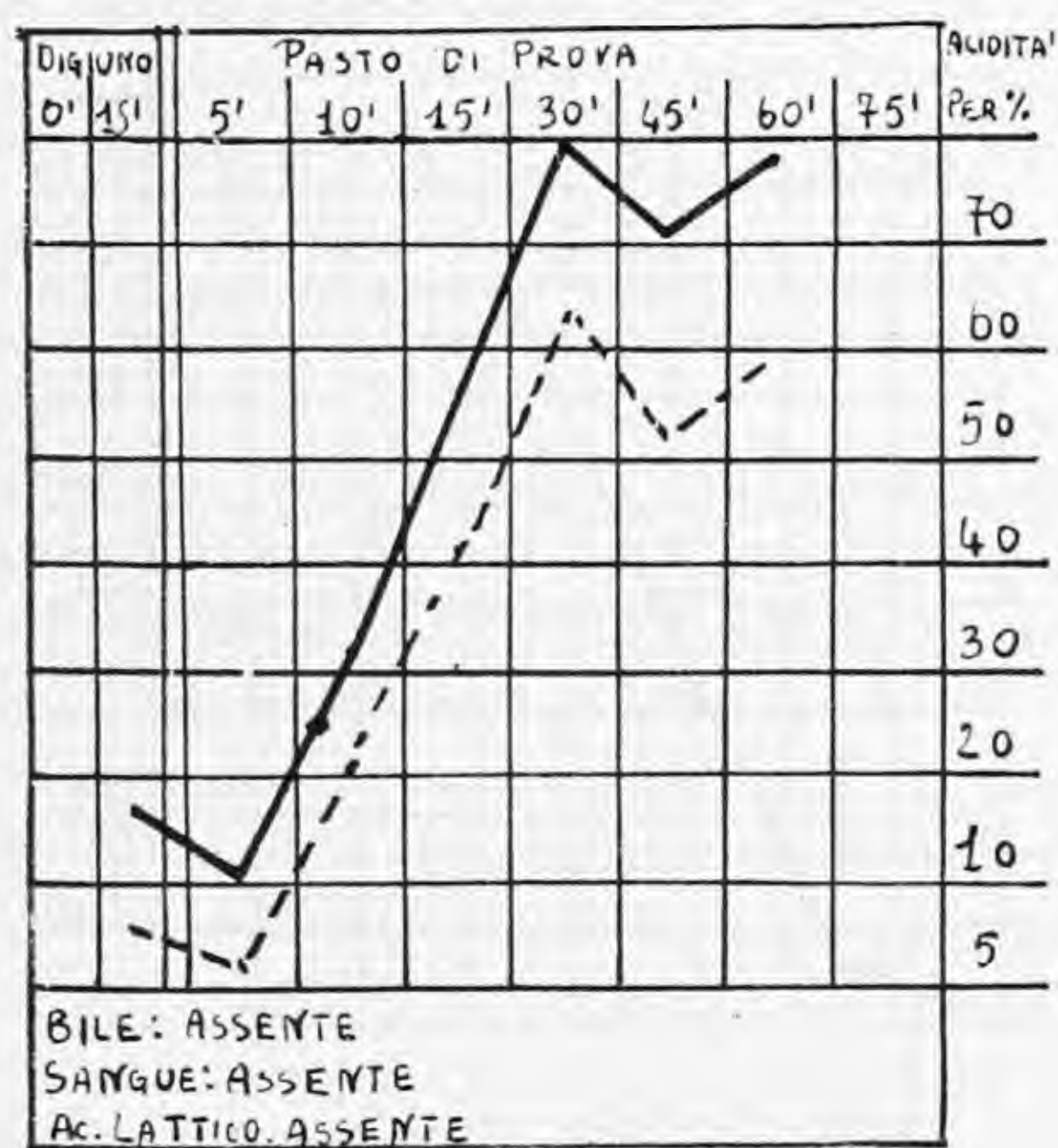
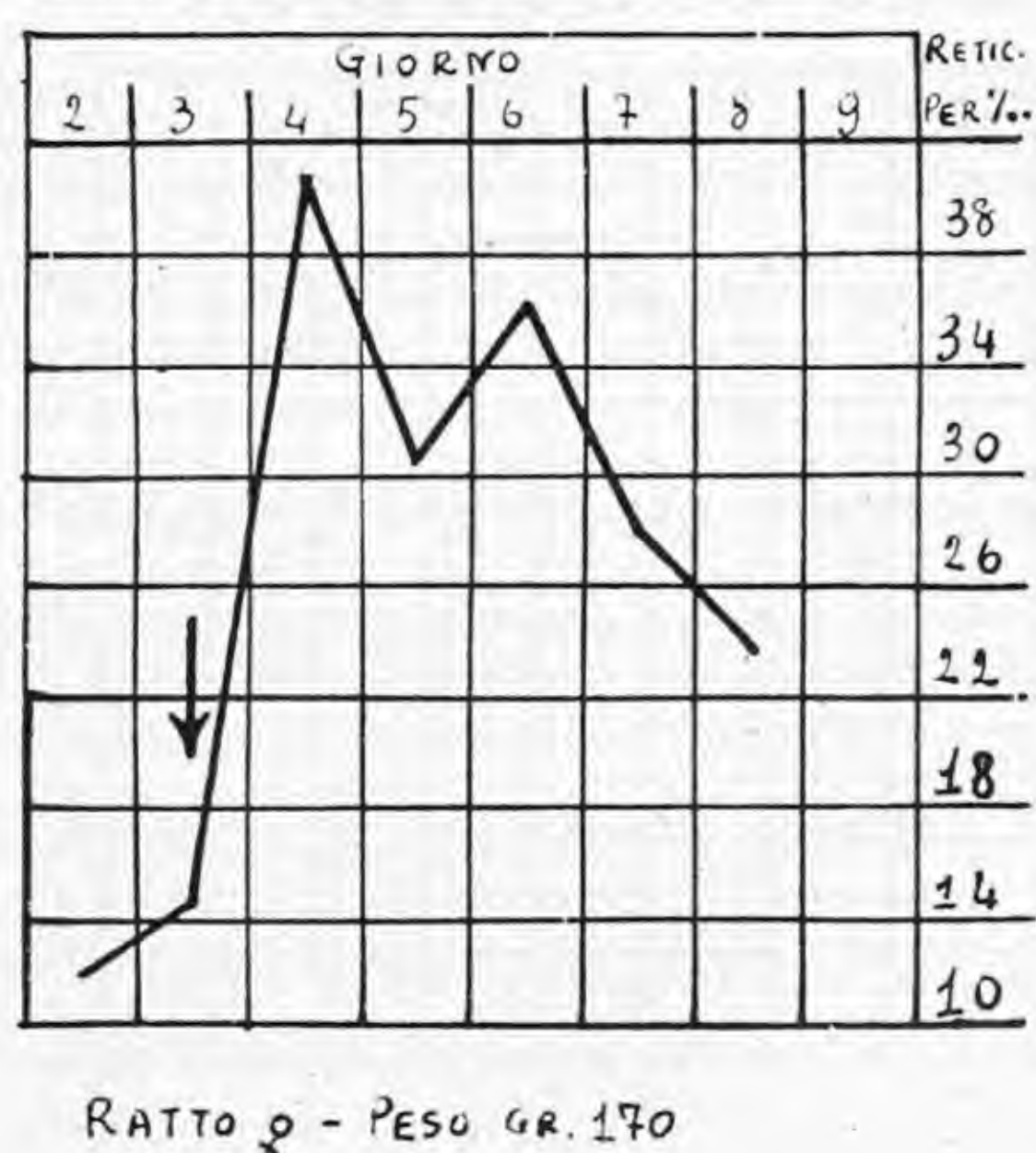
RATTO ♂ - PESO GR. 205

CASO VII. — G. Nicola. Diagnosi: Ulcera duodenale.

GRAFICO DELLA ACIDITA' GASTRICA

GRAFICO DELLA CRISI RETICULOCITICA

BILE: ASSENTE
SANGUE: ASSENTE
AC. LATTICO: ASSENTE

RATTO ♀ - PESO GR. 170

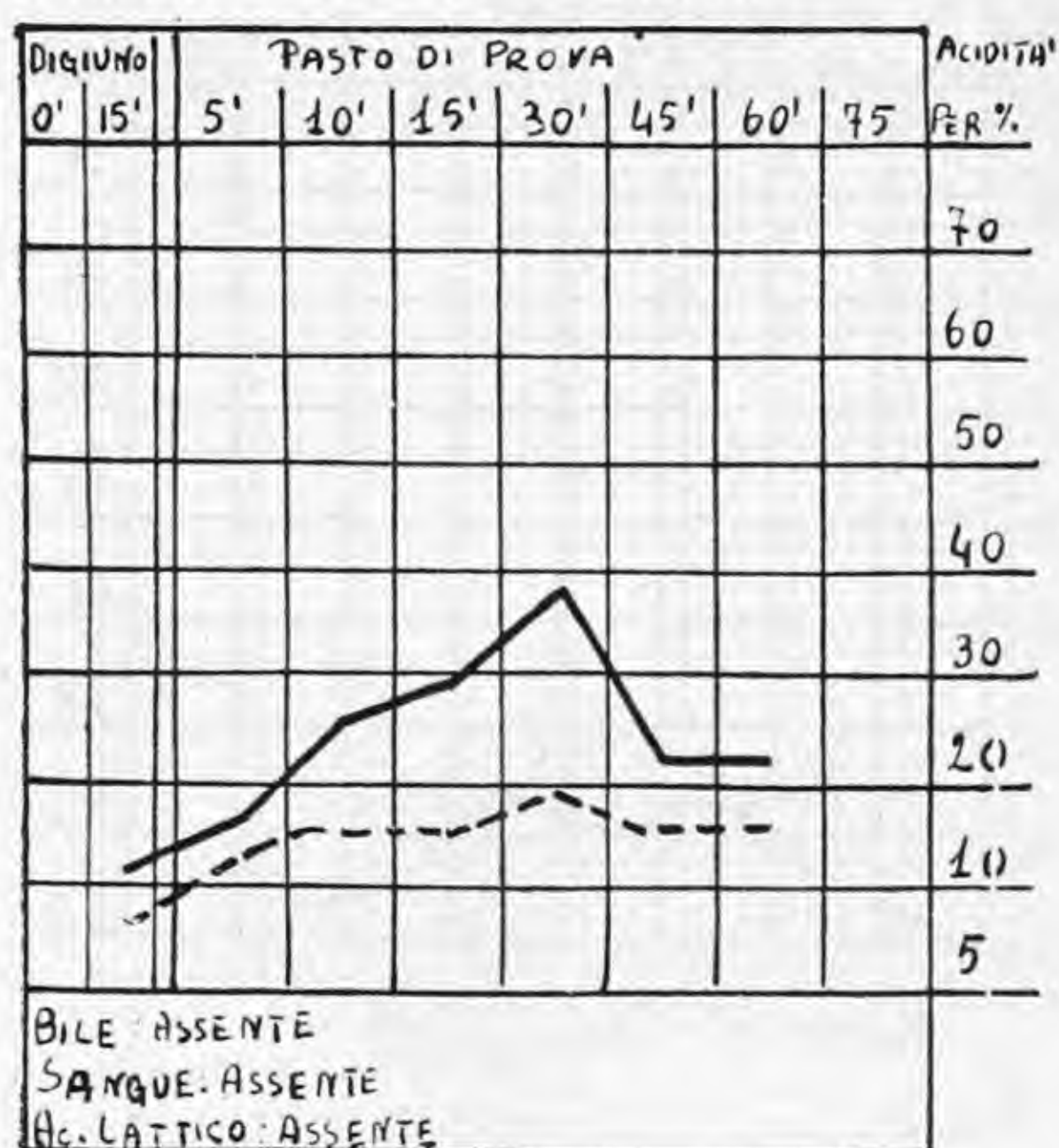
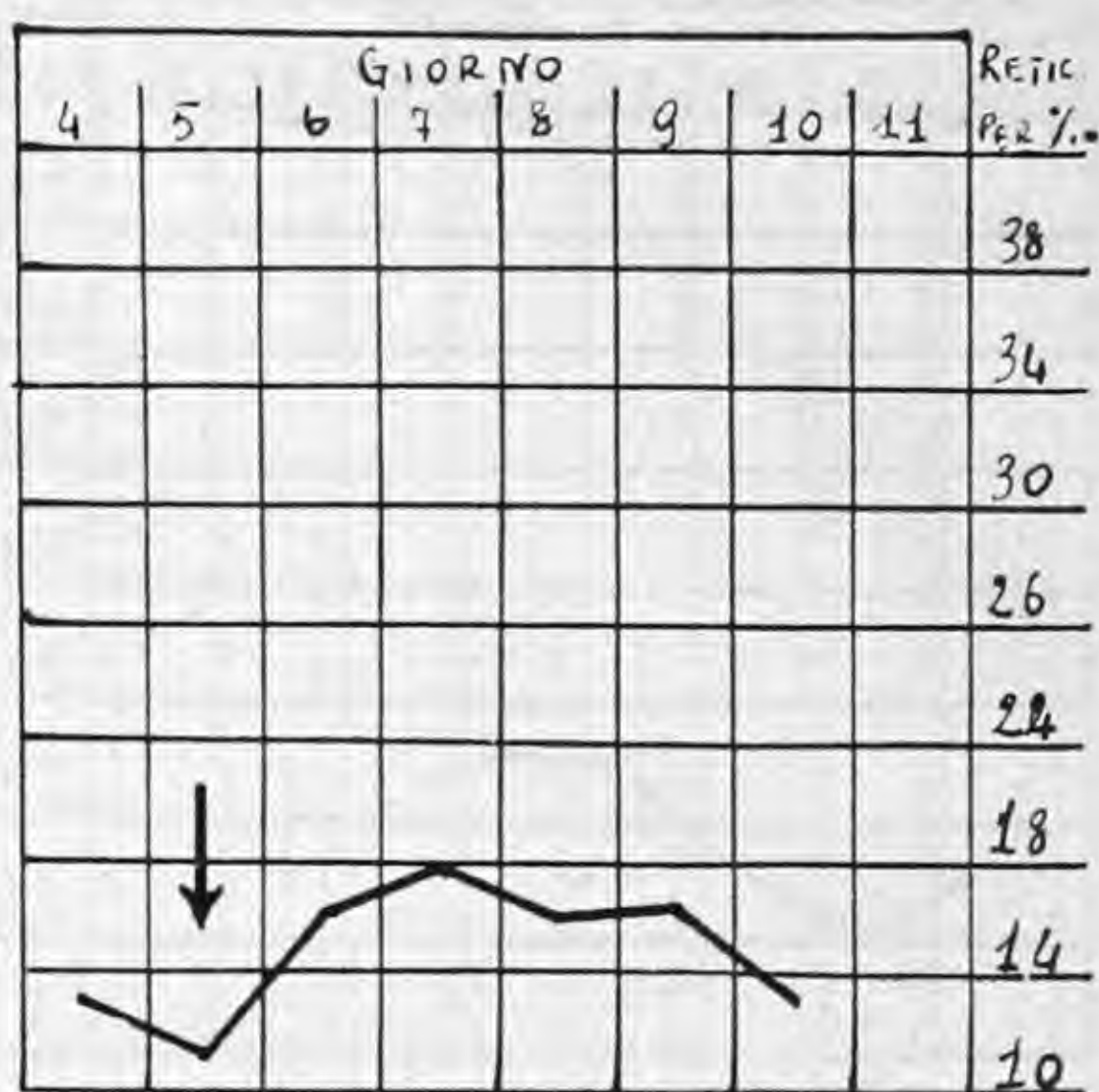
Caso VIII. — Del P. Bibbia. Diagnosi: Disturbi gastrici.

GRAFICO DELL'ACIDITÀ GASTRICA

DIGIUNO 0' 15' — PASTO DI PROVA 5' 10' 15' 30' 45' 60' 75' — ACIDITÀ PER %. 70 60 50 40 30 20 10 5

BILE: ASSENTE
SANGUE: ASSENTE
AC. LATTICO: ASSENTE

GRAFICO DELLA CRISI RETICULOCITICA

GIORNO 4 5 6 7 8 9 10 11 — RETIC. PER %. 38 34 30 26 22 18 14 10

RATTO ♂ - PESO GR. 190

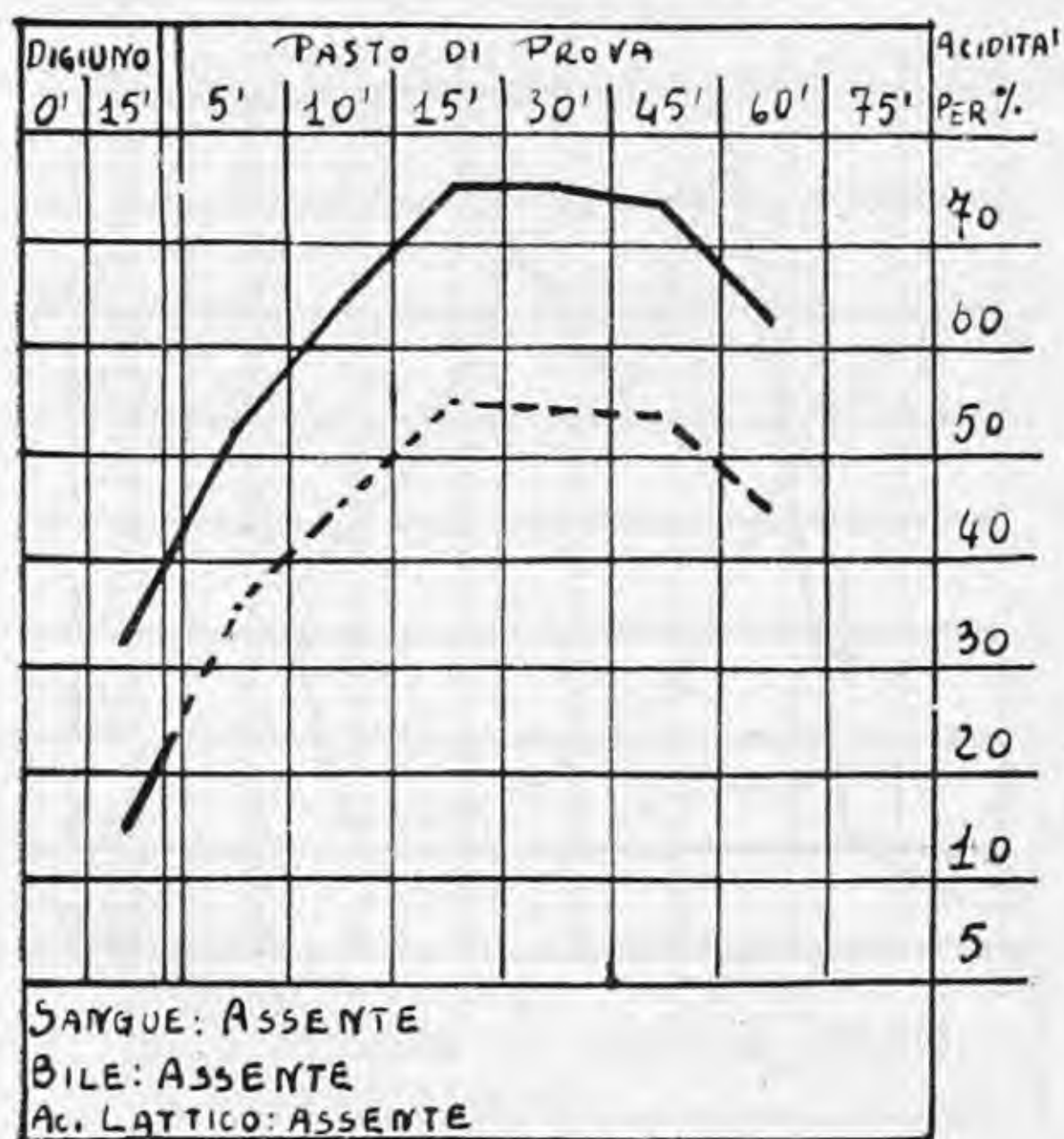
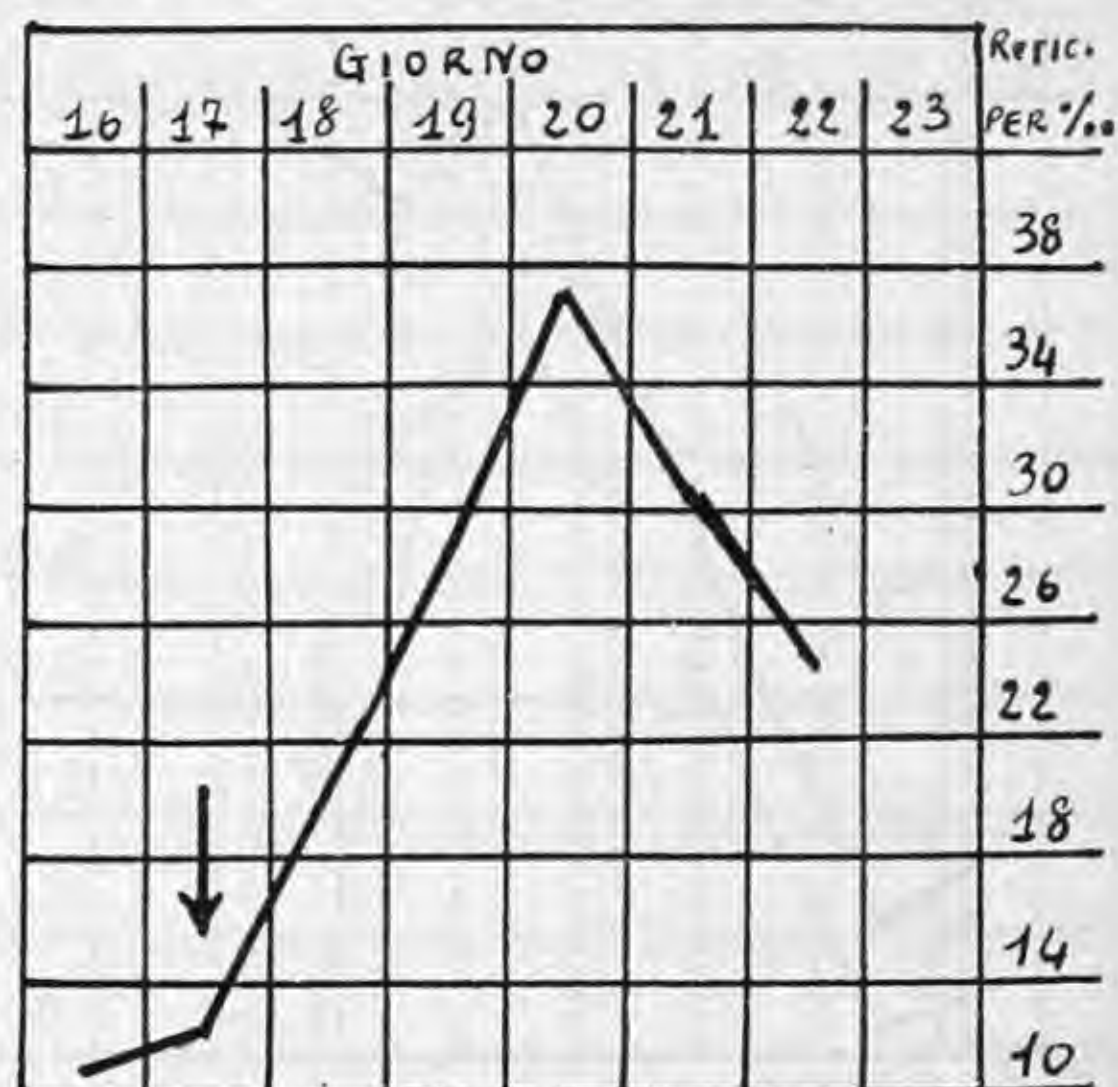
Caso IX. — S. Ottavio. Diagnosi: Disturbi gastrici.

GRAFICO DELLA ACIDITÀ GASTRICA

DIGIUNO 0' 15' — PASTO DI PROVA 5' 10' 15' 30' 45' 60' 75' — ACIDITÀ PER %. 70 60 50 40 30 20 10 5

SANGUE: ASSENTE
BILE: ASSENTE
AC. LATTICO: ASSENTE

GRAFICO DELLA CRISI RETICULOCITICA

GIORNO 16 17 18 19 20 21 22 23 — RETIC. PER %. 38 34 30 26 22 18 14 10

RATTO ♂ - PESO GR. 175

CASO X. — A. Domenica. Diagnosi:

GRAFICO DELL'ACIDITA' GASTRICA

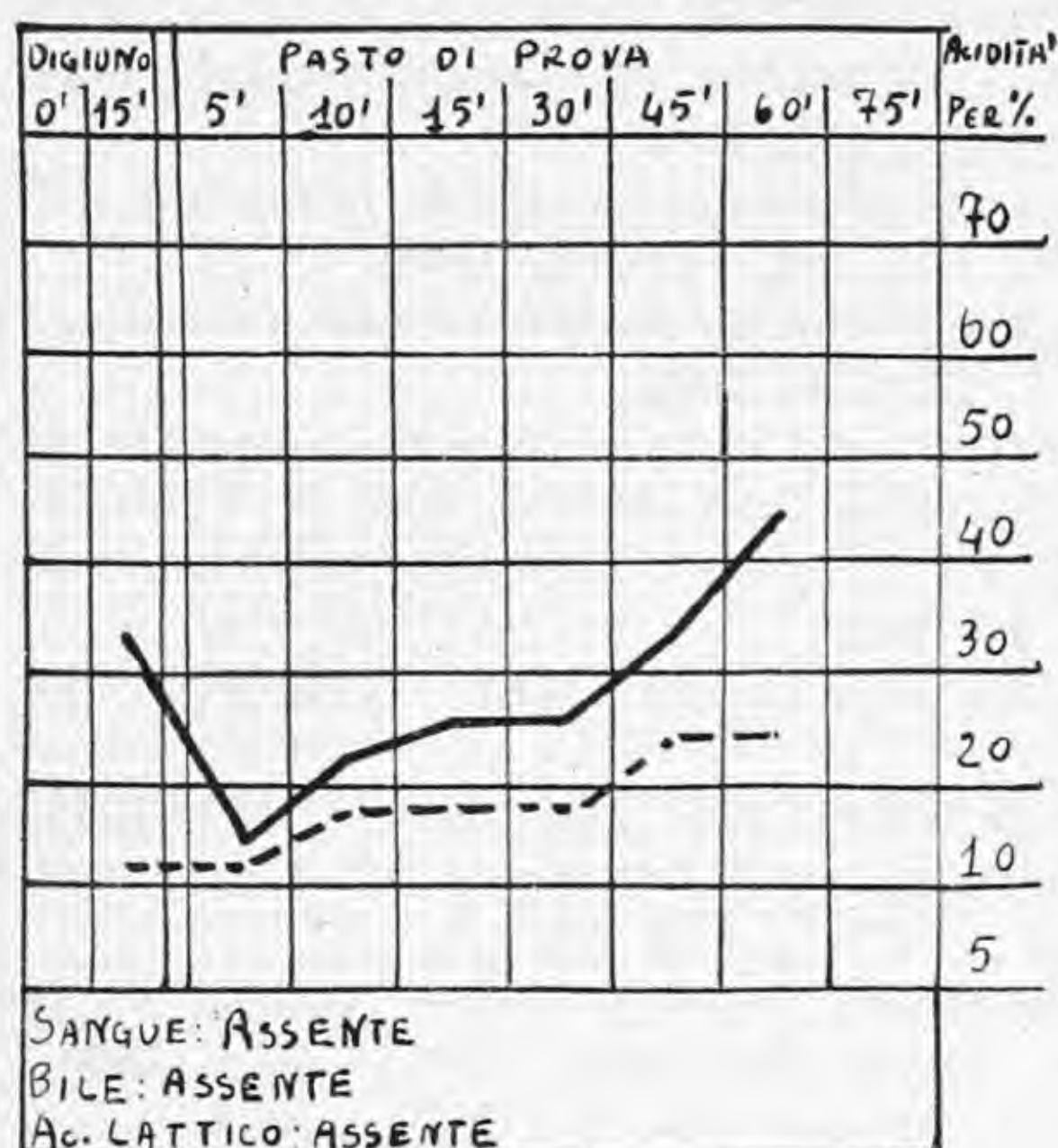
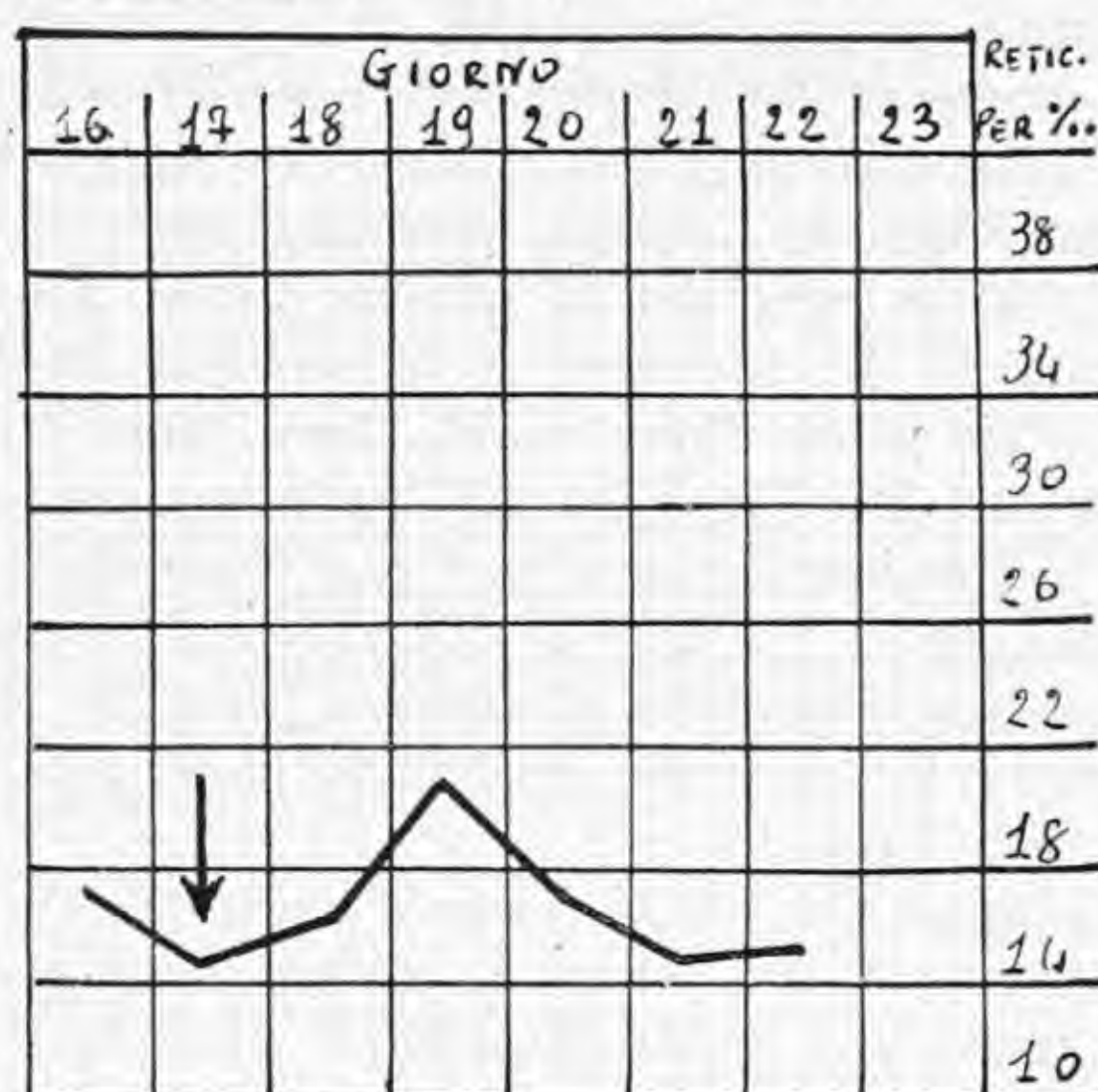
DIGIUNO 0' 15' — PASTO DI PROVA 5' 10' 15' 30' 45' 60' 75' — ACIDITA' PER %

70 60 50 40 30 20 10 5

SANGUE: ASSENTE
BILE: ASSENTE
AC. LATTICO: ASSENTE

GRAFICO DELLA CRISI RETICULOCITICA

GIORNO 16 17 18 19 20 21 22 23 — RETIC. PER %

38 34 30 26 22 18 14 10

RATTO ♀ - PESO GR 130

Le grafiche su riportate mostrano con chiarezza che l'andamento della « crisi reticulocitica » è strettamente legato alla curva dell'acidità gastrica. D'altra parte essendo dimostrato da Singer che la neutralizzazione preliminare di succo gastrico non gli toglie il potere di provocare la crisi granulocitica, si deve concludere che il fattore di detta crisi è semplicemente collegato alla acidità del succo gastrico. Ho in corso altre esperienze dirette a chiarire, se possibile, questo punto.

RIASSUNTO.

L'A. riporta i risultati ottenuti sull'azione prodotta dal succo gastrico di 10 pazienti affetti da alterazioni del tubo gastroenterico, iniettato nei ratti albini.

Scopo della ricerca era quello di controllare l'andamento della « crisi reticulocitica » che si determina in questi animali, in rapporto ai diversi tipi di secrezione gastrica dipendente dalla presenza del naturale principio antianemico di Castle.

L'Autore ha constatato che il succo gastrico di 5 pazienti con un alto tasso di acidità determina una notevole « crisi reticulocitica », mentre gli altri 5 succhi che presentavano spiccata ipoacidità non producono negli animali che variazioni minime del tasso dei reticulociti nel sangue. In base a codesto risultato, se non è possibile precisare sulla natura e il meccanismo d'azione del succo gastrico per la regolazione dell'attività del tessuto emopoietico, conferma che esso, allorchè presenta un aumento dell'acidità, si dimostra capace di stimolare la produzione di reticulociti nel midollo.

BIBLIOGRAFIA.

CASTLE W. B., HEATH C. W., STRAUSS M. B., TOWSEND W. C. *Relationship of disorders of digestive tract to anaemia.* Tr. Sect. Practice Med. A. M. A., 50-98, 1931.

STRAUSS M. B., CASTLE W. B. *Nature of extrinsic factor of deficiency state in pernicious anaemia and in related macrocytic anaemias; activation of yeast derivatives with normal human gastric juice.* New England J. Med., 207, 55-59, 1932.

JONES, PHILIPS, LARSELL. *Hematopoietic response in pernicious anaemia following intramuscular injection of gastric juice.* An. J. M. Sc., 184, 778-782, 1932.

CONNER H. M. *Increase of reticulated erythrocytes following intramuscular injection of gastric juice.* Proc. Staff. Meet. Mayo Clin., 7, 213-216, 1932.

GEBHARDT H., CARIO R. *Die Wirkung von Magensaft und einigen Verdauungsprodukten auf Retikulozytenzahl und Blutregeneration.* Deutsche med. Wchnschr., 58, 726-729, 1932.

MORRIS R. S., SCHIFF L. *Reticulocyte response in pernicious anaemia following intramuscular injection of gastric juice.* J. Med., 27, 1932.

GUTZEIT K. *Schwere Anämien nach totalen Magenresectionen.* Klin. Wchnschr., 11, 376-377, 1932.

WILKINSON I. F. *Antianaemic principle in stomac tissue.* Ann. Int. Med., 6, 1535-1545, 1933.

WILKINSON I. F., KLEIN L. *Relationschip between anaemic principles in stomac and liver.* Lancet, 2, 629-633, 1933.

HELMER O. M., FAUTS P. S., ZERFAS L. G. *Increased potency of liver extract by incubation with human gastric juice.* Proc. Soc. Exper. Biol. Med., 70, 775-778, 1933.

FERRATA G. *Le emopatie.* Vol. I, pagg. 46 e segg., Milano, Soc. Ed. Libr., 1933.

WILKINSON I. F., KLEIN L. *Investigation nature of haemo-proietin, etc.* Bioch., 28, 1684-1692, 1934.

RICHTER O., IVY A., MEYER A. *Study of dogs stomach and liver for substances effective in pernicious anaemia.* Proc. Soc. Exper. Biol. Med., 31, 550-552, 1934.

REIMANN, WEIL. *Demonstration of Castle's Antianaemic principle; effect of liver digested with gastric secretion.* Ztschr. J. klin. Med., 126, 568-579, 1934.

FLEYSCHACKER H., SCHLESINGER A. *Reticulocyte crisis in rats following injection of gastric juice.* Med. Klin., 31, 182-183, 1935.

WEST R. *Antianaemic material of stomach.* Jl. A. M. A., 105, 432-437, 1935.

SINGER K. *Ueber eine tierexperimentelle Methode zum Nachweis des Castle-Prinzips des Mangensaftes und deren klinische Bedeutung.* Klin. Wchnschr., 6, 200-204, 1935.

DECASTELLO A. *Ueber antianämische wirksame Substanzen im Harn.* Wien. Klin. Wchnschr., 48, 874, 1935.

SINGER K., WECHSLER L. *Pepsin, Castle-Prinzip und Ratten-Reticulocyten-Reaktion.* Klin. Wchnschr., 19, 668-670, 1936.

Roma, 1936 - Stab. Tip. Armani di M. Courrier C. FRUGONI, dir. - A. POZZI, resp.

Anno XLIII Roma, 1° Ottobre 1936 - XIV Num. 10.

"IL POLICLINICO,,

SEZIONE MEDICA

fondata da GUIDO BACCELLI

diretta dal prof. CESARE FRUGONI

Clinico Medico di Roma.

SOMMARIO

LAVORI ORIGINALI

I.

OSPEDALE MILITARE PRINCIPALE DEL CELIO - ROMA
diretto dal ten. col. medico dott. MASSERANO

ISTITUTO DI CLINICA MEDICA DELLA R. UNIVERSITÀ DI ROMA
diretto dal prof. C. FRUGONI

Sulla possibilità di ottenere un "test prostatico,,.

Dott. DOMENICO LONGO, 1° capitano medico.

In questi ultimi anni si è voluto assegnare una certa importanza ad un metodo di indagine che va sotto il nome di « test tonsillare ». Sembra oramai sufficientemente documentato che un massaggio tonsillare eseguito su tonsille cronicamente malate è seguito dalla comparsa di modificazioni del tasso dei leucociti nel sangue e anche da modificazioni della formula leucocitaria: tali modificazioni intervengono e si svolgono entro le prime due o tre ore dal massaggio; esse possono essere avvicinate nel loro aspetto a quelle alterazioni transitorie vascolo-sanguigne che vanno sotto il nome di « crisi emoclasica »; tali fatti non si osservano allorchè il massaggio è praticato su tonsille sane.

Di qui il giudizio di una positività o negatività di un « test tonsillare ». Il significato di un « test tonsillare » positivo non è tuttora precisato; diversi autori hanno creduto di poter affermare che un « test positivo » può suggerire l'esistenza di rapporti patogenetici tra affezione tonsillare e svariati processi morbosi presenti nell'organismo; attualmente tuttavia, se si tien conto di numerose osservazioni cliniche e particolarmente di quelle che si riferiscono alla aspecificità di tali reazioni, sembra più prudente e più giusto dire semplicemente che un « test tonsillare » positivo ci può segnalare che la tonsilla sottoposta a massaggio era una tonsilla più o meno intensamente e cro-

nicamente malata, ma forse non più di questo. Anche contenuto entro questi limiti, il « test tonsillare » ha indubbiamente un certo valore anche dal punto di vista pratico; vi è tendenza sia presso i medici che presso gli specialisti a tener conto del risultato di un « test tonsillare » prima di procedere ad una tonsillectomia. Quali che siano le intime cause che sono responsabili di modificazioni leucocitarie per effetto di un massaggio tonsillare, sembra logico ammettere l'intervento di un passaggio in circolo di materiali tossici probabilmente di origine batterica od anche germi.

Comunque tale metodo di ricerca può essere in molti casi di una certa utilità per segnalare l'esistenza di condizioni abnormi a carico delle tonsille.

Io ho creduto opportuno, seguendo il suggerimento del prof. Chini, di vedere se tale metodo di indagine poteva trovare una qualche applicazione anche per altri organi e non soltanto per le tonsille, ed ho preso in considerazione a questo riguardo la prostata. Mi era sembrato che i dati che ne potevano emergere potessero essere di un certo significato non solo in sè, ma anche in rapporto alla miglior conoscenza del meccanismo del « test tonsillare » stesso. I risultati ottenuti, per quanto per ora limitati ad un numero modesto di casi, sono stati abbastanza evidenti e suggeriscono di continuare in queste ricerche che non mi consta siano state sino ad ora da altri compiute, e che possono essere valorizzate dal fatto che è notevole l'importanza di processi flogistici acuti o cronici della prostata anche in patologia generale.

Fatte queste brevi premesse che possono giustificare le indagini fatte, riferisco senz'altro sinteticamente i risultati ottenuti.

Ho utilizzato in queste ricerche diciotto soggetti che sono stati sottoposti a massaggio prostatico per la durata di tre o cinque minuti; il massaggio veniva eseguito alla mattina, a individuo digiuno; prima del massaggio veniva eseguito un conteggio dei leucociti e la formula leucocitaria; conteggio e formula venivano ripetuti successivamente a distanza di mezz'ora, un'ora, due ore. Si tenne conto anche di eventuali reazioni generali.

Ho diviso i miei casi in questi gruppi:

1) soggetti sani, che non presentavano alcun segno di prostatite nè obbiettivo nè soggettivo e che non presentavano nemmeno segni di tonsillite (sei casi);

2) soggetti non affetti da prostatite, ma con segni di tonsillite subacuta o cronica in atto (cinque casi);

3) soggetti affetti da prostatite subacuta o cronica di natura gonococcica alcuni dei quali non ancora sottoposti a trattamenti terapeutici, ed altri sì (sette casi).

La distinzione fatta tra i soggetti sani non prostatici, in tonsillitici e non tonsillitici, andava tenuta presente, perchè non è difficile riscontrare tra i tonsillitici alcuni soggetti che presentano in coincidenza con la tonsillite anche un certo risentimento prostatico, come risulta da osservazioni di Corelli e nei quali il patimento prostatico sembra coordinato alla tonsillite; si tratta in genere di casi nei quali, in assenza di precedenti gonococcici, il risentimento della prostata non è rilevato da disturbi soggettivi ma semplicemente da un ingrossamento prostatico in maniera diversa malamente interpretabile; il secreto prostatico in tali casi è risultato a Corelli poter contenere degli streptococchi. Anche la suddivisione dei prostatici in trattati e non trattati è evidentemente giustificata.

Riporto i risultati ottenuti, per maggior chiarezza e brevità, sotto forma di grafici.

I singoli casi non meritano particolari commenti; ho cercato sino ad ora di scegliere individui che non avessero altre affezioni morbose per evitare complicazioni inutili e per avere dei « test » per così dire puri. Va tra l'altro tenuto anche presente che si è trattato sempre di individui giovani tra i 21 e i 24 anni.

I dati ottenuti possono essere così sintetizzati:

1) nei soggetti sani senza prostatite e senza tonsillite, il massaggio prostatico non ha determinato alcuna modificazione leucocitaria, e se vi sono state delle modificazioni esse sono state sempre minime, comprese anche en-

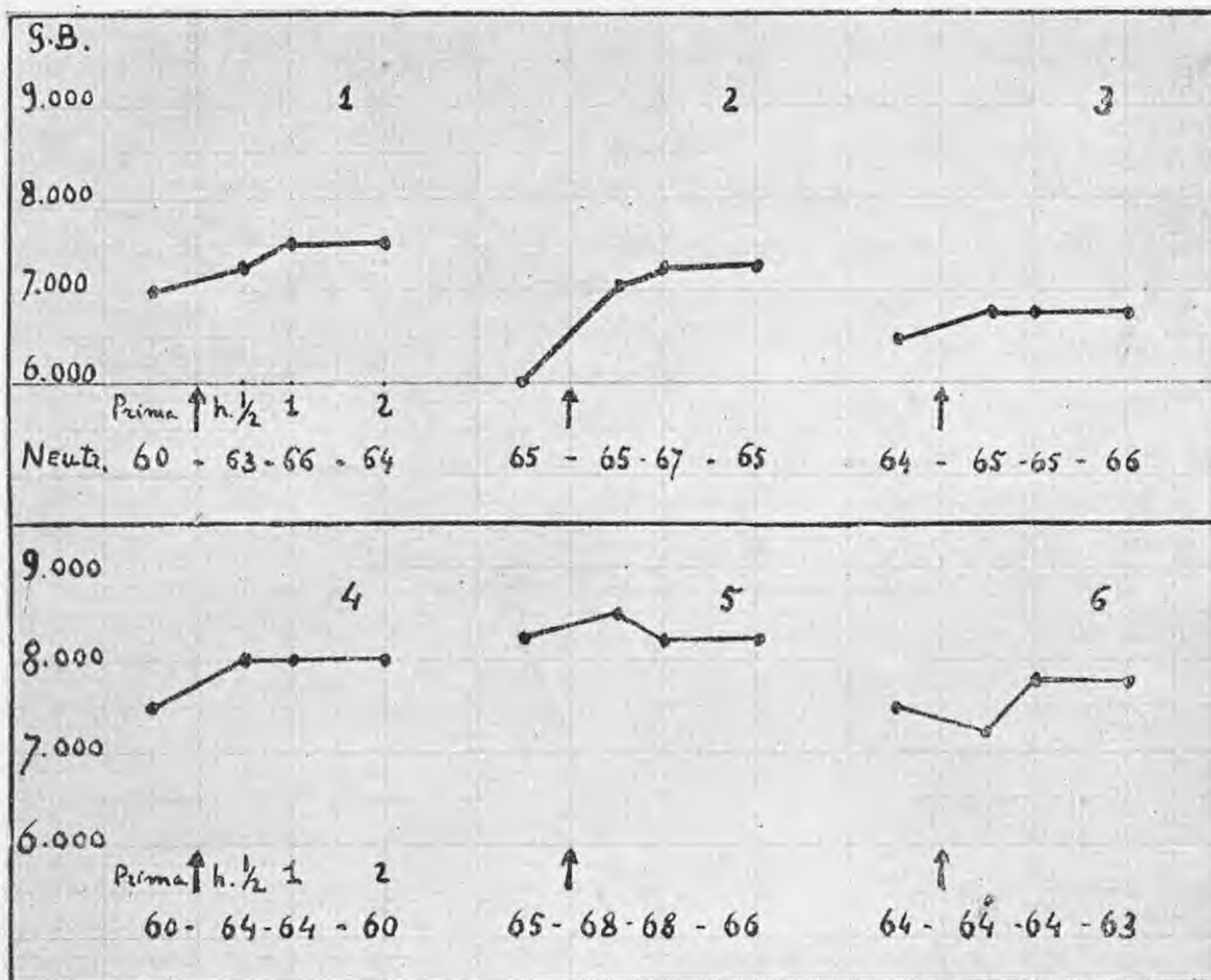



Fig. 1. — Casi 1-6: soggetti normali.

tro limiti di oscillazione che sono abituali nei conteggi leucocitari. Numero dei globuli bianchi e formula leucocitaria si sono mantenuti, si può dire, in una parola invariati. Il fatto non merita commenti, ma costituisce il necessario termine di confronto per i risultati ottenuti nelle altre categorie di individui (fig. 1);

2) nei soggetti tonsillitici ma senza precedenti prostatici, si sono osservate in seguito al massaggio della prostata a volte scarse e a volte discrete modificazioni nel senso di una leucocitosi con modesta neutrofilia: l'aumento dei globuli bianchi è oscillato anche intorno a cifre di 2.000-3.000 leucociti. Si tratta di modificazioni piuttosto modeste, nettamente diverse però da quanto si è osservato in soggetti del tutto sani (fig. 2). Questa constatazione non permette di formulare delle deduzioni precise; essa va però per ora segnalata e suggerisce uno studio sistematico in questo senso.

Se il fatto verrà confermato su discretamente larga scala, andrà tenuta presente o una particolare capacità dei tonsillitici a presentare facilmente modificazioni leucocitarie per l'intervento di stimoli svariati o una facile compromissione della prostata in soggetti tonsillitici; tra i cinque soggetti di questo gruppo, uno che aveva avuto in precedenza reumatismo articolare acuto e che aveva sofferto di ripetute tonsilliti di cui una circa tre mesi prima, presentava la prostata un po' ingrossata e non aveva avuto alcun segno di infezione gonococcica; precisamente in questo caso il test prostatico

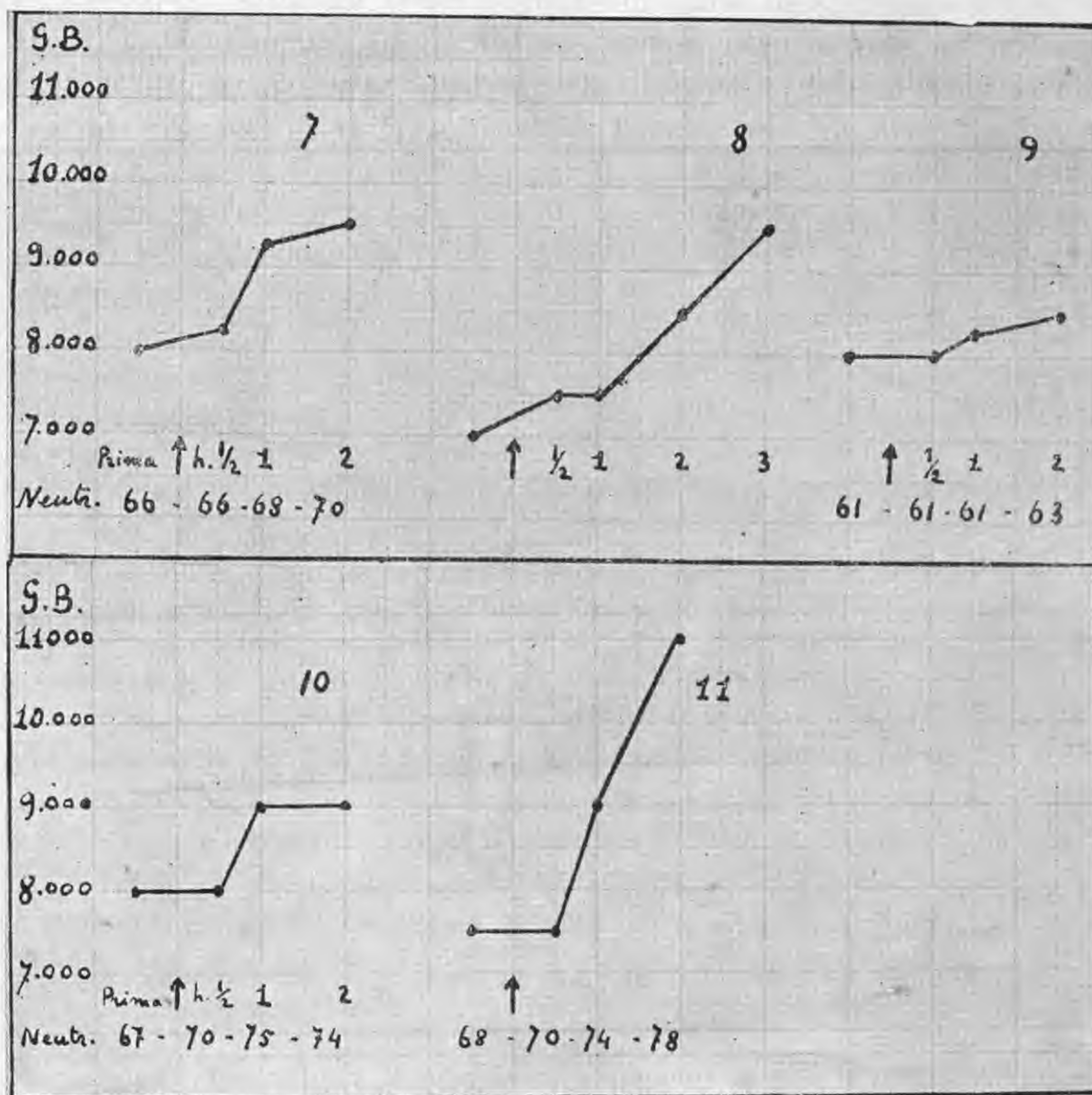



Fig. 2. — Casi 7-11: soggetti normali con tonsillite (10 e 11 anche con ingrossamento della prostata).

è risultato nettamente positivo, essendosi avuta evidente leucocitosi (da 7.500 globuli bianchi a 11.000) e neutrofilia (dal 68 % al 78 %). Anche in un altro caso di questo gruppo esisteva un lieve aumento di volume del lobo destro della prostata: il malato aveva avuto venti giorni prima in coincidenza con una tonsillite un attacco acuto di reumatismo articolare senza evidenti complicazioni endocardiche e prontamente sensibile alla terapia salicilica; il massaggio prostatico si accompagnò a scarse modificazioni leucocitarie (da 8.000 a 9.000; neutrofili da 67 a 75 %), ma a un giorno di distanza comparve recrudescenza dei dolori articolari che erano già regrediti e tale recrudescenza durò, senza essere accompagnata da febbre, per un giorno e mezzo. Si ottenne in questo caso precisamente quanto può verificarsi per effetto del

massaggio tonsillare in soggetti reumatici, e cioè una riesacerbazione della sintomatologia dolorosa articolare; è precisamente in base a reazioni di questo tipo che è stata sostenuta da qualcuno l'importanza del fattore tonsillare

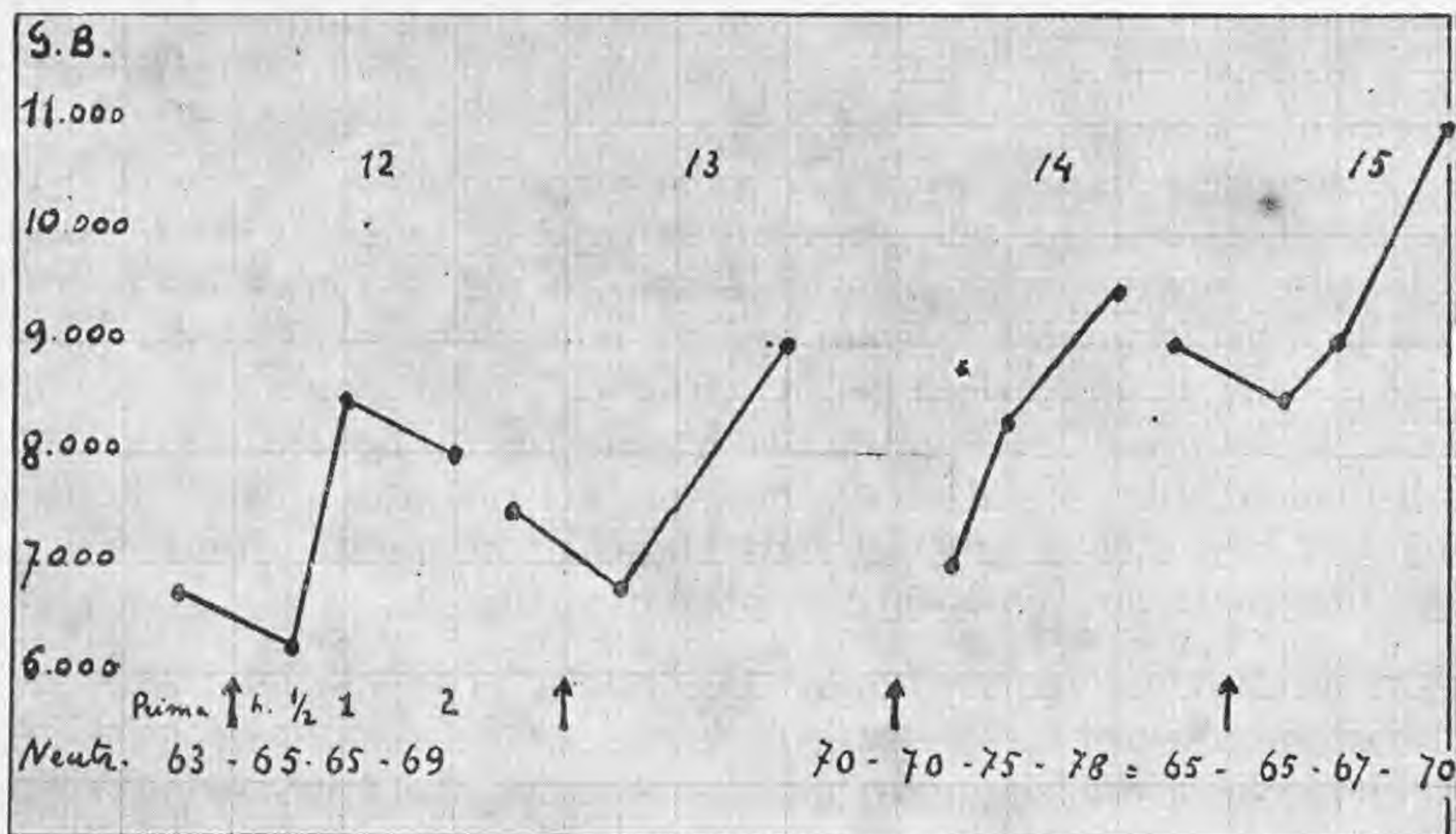



FIG. 3. — Casi 12-15: soggetti con prostatite in corso di trattamento.

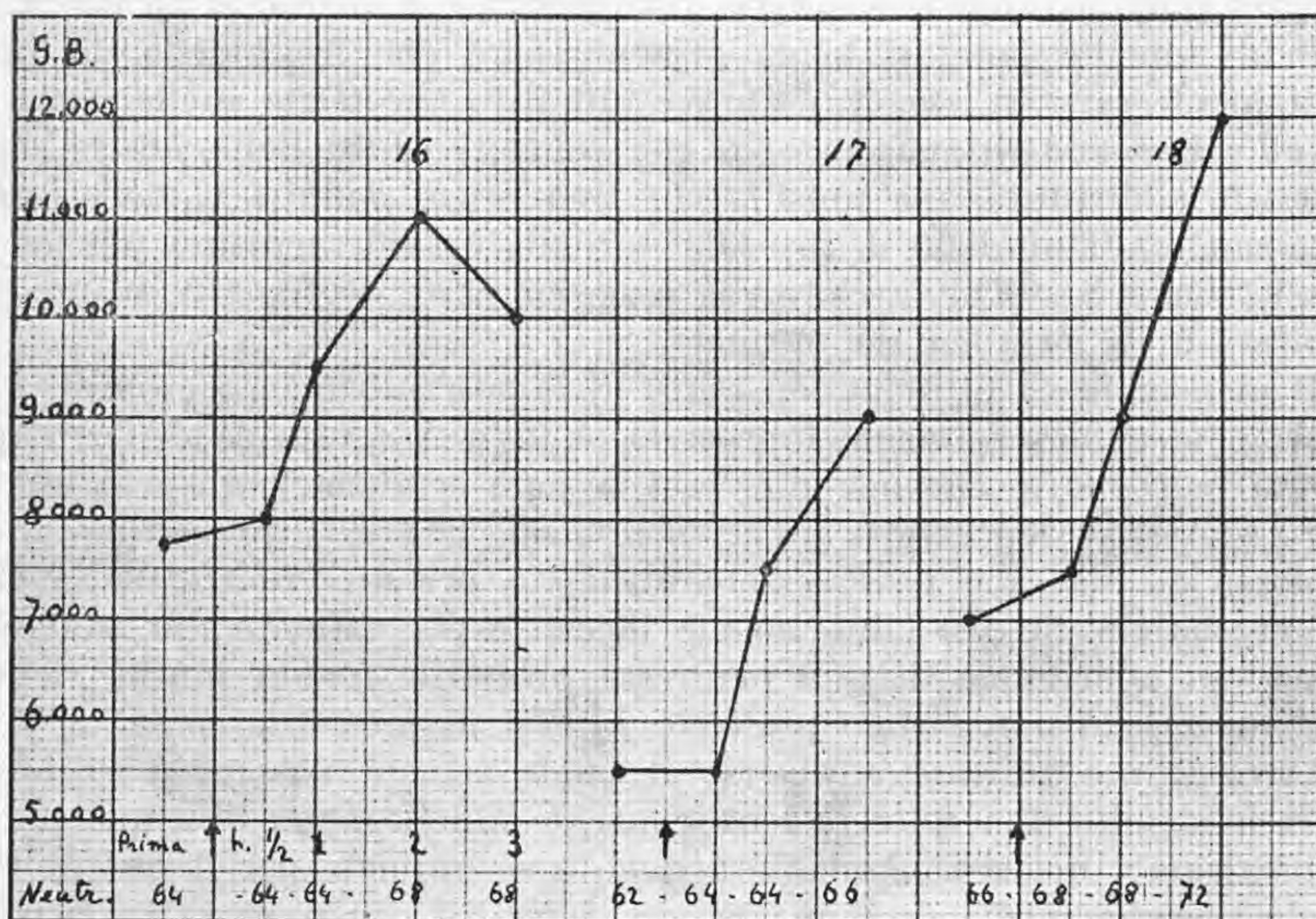



FIG. 4. — Casi 16-18: soggetti con prostatite non ancora curati.

inteso in senso patogenetico per svariate forme di reumatismo; ma il fatto che tali reazioni per così dire a focolaio sono state ottenute anche indipendentemente da interventi sulle tonsille e semplicemente per iniezione di so-

stanze colloidali eterogenee (Robecchi), e possono essere determinate anche in seguito a massaggio prostatico, fa ritenere che esse possano essere anche del tutto aspecifiche. Comunque il fatto, anche se per ora osservato una sola volta, non è privo d'importanza, perchè l'importanza pratica di queste reazioni a focolaio è probabilmente, come pensa Chini, indipendente dal loro grado o meno di specificità. Io credo che anche questo fatto meriti di essere ulteriormente studiato;

3) nei soggetti con prostatite subacuta o cronica di natura evidentemente gonococcica, che non avevano sofferto di tonsillite e che presentavano tonsille apparentemente normali (solo in un caso era stata eseguita da ragazzo la tonsillectomia), si sono sempre ottenute per effetto del massaggio prostatico delle modificazioni leucocitarie, che sono state di grado discreto nei casi già sottoposti ad appropriata terapia (oscillazioni di circa 2000-2500 globuli bianchi) (fig. 3) e di grado notevole nei casi non ancora curati (oscillazioni di 2.500, 3.500, 5.000 globuli bianchi); in questi ultimi casi cioè si è avuta una netta positività del test prostatico (fig. 4).

* * *

L'idea, che aveva suggerito queste ricerche, che fatti analoghi a quelli che si osservano comunemente per effetto di un massaggio tonsillare eseguito su tonsille malate, potessero verificarsi in seguito a massaggio praticato sulla prostata, ha avuto in queste ricerche evidente conferma: il massaggio su prostata sana in soggetti perfettamente sani non è seguito da apprezzabili modificazioni leucocitarie analogamente a quanto si ha per il massaggio di tonsille sane; si tenga presente però che il giudizio di tonsilla perfettamente sana in soggetti adulti è tutt'altro che facile anche senza arrivare all'eccesso di chi afferma che nei soggetti adulti delle nostre regioni non esiste addirittura una tonsilla che può essere definita come « perfettamente sana ». Il giudizio di prostata normale è evidentemente più agevole, o per lo meno è probabile che nella maggior parte degli individui apparentemente sani la prostata sia normale.

Il massaggio su prostata con segni di flogosi subacuta o cronica, e particolarmente se notevolmente ingrossata, è invece seguito da evidenti modificazioni leucocitarie che nei miei casi si sono svolte nel senso di una graduale progressiva leucocitosi anche di notevole grado. È probabile che questo mezzo di indagine possa essere utilizzato per un giudizio sulle condizioni prostatiche in casi clinicamente incerti o per valutare più esattamente il grado di guarigione di una pregressa prostatite (credo inutile ricordare che il massaggio non è stato praticato in casi di prostatite acuta).

Circa il meccanismo attraverso il quale ad un massaggio su prostata malata fa seguito una spiccata leucocitosi, è difficile poter dire qualche cosa con precisione; ma analogamente a quanto si ammette per il test tonsillare è probabile che mediante il massaggio si faciliti il passaggio in circolo di sostanze abnormi, con ogni verosimiglianza di origine batterica, e forse anche germi stessi, responsabili di una alterazione dell'equilibrio ematico che si traduce con fatti quali sono osservabili in una crisi emoclasica (*).

(*) Richards ha potuto dimostrare una fugace batteriemia streptococcica in seguito a massaggio prostatico in quattro casi su sei soggetti affetti da prostatite non gonococcica in corso di reumatismo cronico.

Reciprocamente l'aver potuto dimostrare la possibilità di ottenere un test prostatico positivo per massaggio di prostate malate valorizza il significato di un analogo test tonsillare, in quanto è probabile che un test positivo sia elemento che concorre alla diagnosi, talvolta non facile, di tonsillite cronica; per quello che riguarda le tonsille non va però dimenticato che la grande frequenza con cui le tonsille sono in pratica affette da processi flogistici cronici riduce notevolmente l'importanza pratica del test tonsillare; importanza invece che può conservare un test prostatico.

Il fatto infine che un test prostatico di una certa positività è stato ottenuto in soggetti che non avevano nozione di prostatite e che non ne presentavano segni clinici evidenti, nei quali però erano presenti ripetute tonsilliti suggerisce ulteriormente lo studio di eventuali rapporti in patologia tra tonsilliti e prostata, anche se per ora non sembra possibile al riguardo un giudizio preciso.

RIASSUNTO.

È stato indagato se lo studio delle modificazioni leucocitarie in seguito a massaggio prostatico potesse essere utilizzato per l'indicazione di una specie di « test prostatico »: da uno studio di 18 casi si è visto per ora che il massaggio su prostata sana in soggetti sani non è seguìto da alcuna modificazione apprezzabile dei leucociti, mentre il massaggio su prostate con segni di flogosi subacuta o cronica in atto provoca evidente e talvolta spiccata leucocitosi.

*
* *

Ringrazio il prof. V. Chini per il suggerimento del lavoro e i consigli datimi nel suo svolgimento.

AUTORI CITATI.

Chini. *Note cliniche di patologia tonsillare.* Policlinico, Sez. med., 1936.

Chini e Ciancarelli. *Osservazioni sul test tonsillare.* Min. Med., n. 20, 1936.

Corelli. *Sulla frequenza dell'aumento di volume e consistenza della prostata, ecc.* Policlinico, Sez. prat., 1933.

Richards. *Bacteriaemia following irritation of foci of infection.* J. A. M. A., 99, 1496, 1932.

Robecchi. *Il focolaio primario nelle nefropatie.* Min. Med., n. 37, 1931.

II.

Clinica Medica della R. Università di Bologna
Direttore: Prof. Sen. Giacinto Viola.

La funzionalità epatica saggiata nei malati di febbre melitense con epatomegalia.

Dott. Leonardo Alestra, assistente.

La epatomegalia nell'infezione melitense.

Un modico ingrandimento del fegato è un reperto costante negli infermi di febbre melitense (Izar, Jochmann ed altri). U. Gabbi nella relazione su « Le febbri da micrococco melitense e da bacillo di Bang » tenuta al 34° Congresso di Medicina interna (1928) dice che al tumore di milza più o meno rilevante si associa sempre « una congestione di solito lieve del fegato ».

Bastai nel Trattato « Medicina interna » di Ceconi e Coll. così si esprime: « Il fegato aumenta di volume e di regola si palpa distintamente sotto l'arco costale. La sua consistenza appare per lo più aumentata. A volte è dolente, ed eccezionalmente si possono avere dolori così vivi da far pensare a dolori di origine biliare ».

Ma se questo è il reperto più comune in non pochi casi l'ingrossamento del fegato raggiunge proporzioni cospicue tanto da potersi parlare di una vera e propria epatomegalia. In questi casi il fegato può raggiungere e sorpassare col suo limite inferiore la linea ombelicale trasversa e si presenta alla palpazione piuttosto duro, col margine inferiore più o meno arrotondato, per lo più (ma non sempre) dolente. È molto verosimile che questo cospicuo ingrandimento dell'organo sia allora dovuto, come è anche opinione del mio Maestro, ad una localizzazione epatica della Brucella melitensis, analoga alle localizzazioni che essa può dare in altri organi, (milza, polmoni, reni, sistema nervoso, ecc.).

Devo poi qui far rilevare che un ingrandimento abbastanza cospicuo del fegato può talora aversi, nella febbre melitense, senza tumore di milza apprezzabile, e con un tumore di milza molto modico. Questo differente grado di ingrandimento dei due organi può anche stabilirsi precocemente, nel 1° o nel 2° settenario di malattia, quando incerta ancora pende la diagnosi fra infezione melitense e infezione eberthiana. In questi casi appunto, clinicamente ancora dubbi, il trovare il fegato già debordante di due o tre dita dall'arco con uno scarso tumore di milza o in assenza di questo, oppure il trovare il fegato più ingrandito di quanto solitamente non si riscontra nell'infezione

tifica, mi ha spesso guidato, unitamente ad altri sintomi (decorso febbrile, sudorazione, eventuali dolori articolari e nevralgie ecc.) a porre la diagnosi di febbre melitense, la quale diagnosi è stata poi confermata dalle ricerche di laboratorio.

Questa osservazione, da me rilevata come frutto di personale esperienza, era però già stata fatta, come recentemente ho appreso, da uno dei nostri più grandi Maestri di Medicina, il Grocco. Riporta infatti il Bastai (l. c.): « È da notare che molte volte il fegato (nella febbre ondulante) aumenta di volume in proporzioni maggiori che nelle altre infezioni, come ad esempio nel tifo, e questo rilievo, prudentemente valutato, può avere un'importanza diagnostica » (Grocco).

Appunto nei casi in cui si aveva una rilevante epatomegalia, ho voluto saggiare la funzionalità del fegato, per vedere se all'aumento di volume dell'organo corrispondesse eventualmente una concomitante insufficienza funzionale di esso, tanto più che negli infermi di cui parlo esisteva sempre una urobilinuria di grado più o meno notevole.

Le prove funzionali del fegato e il loro valore clinico.

Nello studiare le funzioni epatiche ci troviamo di fronte ad una quantità considerevole di metodi di ricerca. Poichè il fegato adempie a svariate funzioni è opportuno che ogni funzione sia singolarmente saggiata, ciò che assomma già a un buon numero di prove; ma per ciascuna funzione poi numerosi sono i metodi di esplorazione proposti e altri ne vengono continuamente suggeriti. Bisogna dunque scegliere e semplificare, il che non è facile.

Prima però di passare ad un esame critico dei diversi metodi d'indagine funzionale del fegato, dobbiamo porci questa domanda: bisogna ammettere che ogni funzione del fegato è autonoma, subendo nelle condizioni fisiologiche e patologiche delle variazioni individuali che non turbano o per lo meno turbano ben poco le altre manifestazioni dell'attività cellulare? O al contrario bisogna supporre che uno stretto legame unisce le diverse funzioni del fegato, che le rende solidali, e che esse subiscono simultaneamente l'influenza delle varie cause perturbatrici?

A questa domanda G. H. Roger risponde ammettendo una sinergia funzionale tra le diverse manifestazioni dell'attività vitale della cellula epatica e più precisamente sarebbe, secondo il citato autore, la funzione glicogenetica quella che eserciterebbe una importante influenza su gran parte delle altre manifestazioni funzionali del fegato.

Delle molteplici funzioni epatiche che noi conosciamo — dice il Roger — la più importante sembra essere la glicogenetica perchè il glicogeno non costituisce solamente una riserva a cui l'organismo attinge lo zucchero di cui ha bisogno: esso interviene in tutta una serie di reazioni chimiche. Il glicogeno è indispensabile perchè il fegato possa esplicare la sua azione sui corpi chetonici, sulle materie grasse, su alcuni elementi azotati, sulla maggior parte delle sostanze tossiche che ad esso arreca costantemente la vena porta, sui microbi che vi trasporta il sangue.

Egli esamina le correlazioni che esistono fra la glicogenia e varie altre attività biochimiche e funzionali del fegato: distruzione o formazione dei grassi, produzione della bile, evoluzione delle proteine e dei loro costituenti, funzione ureopoietica, trasformazione della creatina in creatinina, azione del

fegato sui veleni; e tutte queste manifestazioni biochimiche e funzionali appaiono più o meno influenzate dal glicogeno o dalla funzione glicogenetica.

Sembrerebbe dunque che per saggiare la funzionalità del fegato bastasse esplorare la sua funzione glicogenetica e certo quest'indagine in clinica è molto importante.

Ma Fiessinger e Walter, appoggiandosi a un gran numero di osservazioni e prove, affermano che la sinergia funzionale è rara in patologia epatica umana. Meno l'affezione epatica è marcata, meno la sinergia è completa. Gli argomenti fisiologici, essi dicono, non resistono di fronte ad una osservazione attenta e sostenuta da fatti patologici, perchè essi non tengono conto delle gradazioni infinite dell'affezione funzionale. L'ittero ne è una prova.

D'altra parte la funzione glicogenetica può essere gravemente compromessa, come nel diabete grave, pur essendo abbastanza ben conservate la maggior parte delle altre funzioni.

Per non essere quindi incompleti è necessario che nell'indagine della funzionalità epatica a scopo clinico vengano saggiate diverse delle manifestazioni cui possono dar luogo le alterazioni morbose del fegato. E passiamo ad esaminare i mezzi di cui disponiamo per quest'indagine funzionale e quale è il loro valore:

1) La *funzione glicogenetica* si saggia ordinariamente con la prova della galattosuria alimentare (Bauer) o della levulosuria alimentare (Strauss).

Alcuni AA. dànno la preferenza alla prova del galattosio come la più adatta (Gamna, Tonietti) altri invece (Chajes, Umber) preferiscono la prova del levulosio. Il Frey dice addirittura che il galattosio non può servire per il saggio della funzionalità epatica. Ma ciò non sembra rispondente al vero. Inesatto è invece far la stessa prova usando il glucosio perchè esso viene in parte trattenuto e fissato dai muscoli in forma di glicogeno.

La prova di carico col glucosio viene invece adoperata, sempre allo scopo di saggiare la funzione glicogenetica, per studiare la curva glicemica facendo assumere al soggetto in esame 50-100 gr. di glucosio, o meglio, come propone Zoia, 0,75 gr. di glucosio per Kgr. di peso corporeo.

Si può ancora, per saggiare la funzione glicogenetica, ricorrere alla prova dell'acido lattico (proposta da Hesse e Hawemann). A queste prove non si può però dare un valore assoluto, sia perchè il coefficiente individuale di utilizzazione degli zuccheri è molto variabile, in dipendenza principalmente dell'ormone pancreatico, sia perchè esse possono risultare normali anche in casi di gravi insufficienze epatiche.

2) La parte che spetta al fegato nel *ricambio intermedio delle proteine* è importante e complessa. Essa consiste principalmente, come è noto nella scissione degli aminoacidi che vi arrivano col sangue della v. porta e da cui viene staccato il gruppo amidico NH_2 (disaminazione degli aminoacidi). Il gruppo amidico viene trasformato poi in carbonato o carbominato d'ammoniaca e da questo per sintesi ossidativa (Hofmeister) si ha la formazione dell'urea, prodotto terminale del metabolismo proteico destinato all'eliminazione.

Inoltre il fegato interviene nel metabolismo delle basi puriniche derivate dagli acidi nucleinici dei nuclei cellulari, con formazione in ultimo di acido urico, che viene anch'esso eliminato con l'urina. Infine nel fegato pare avvenga la trasformazione della creatina nella sua aldeide, la creatinina.

quale prodotto finale del ricambio intermedio delle proteine del tessuto muscolare.

Di tutti questi processi di scissione e di sintesi il più importante è quello ureogenetico per quanto la formazione dell'urea, come la scissione degli albuminoidi, si compia prevalentemente nel fegato, ma non esclusivamente in esso (v. Schröder, Folin e Denis, Scaffidi ecc.).

La *funzione ureogenetica* si saggia col determinare il rapporto azoturico, cioè il rapporto fra azoto ureico e azoto totale nell'urina. L'urea fornisce l'80-90 % dell'azoto urinario. Il rapporto azoturico è di solito abbassato nelle gravi insufficienze epatiche. Ma è questo abbassamento dovuto solo a una minorata funzione ureogenetica del fegato?

In realtà — dice Rondoni — in gravi epatopatie come nell'atrofia gialloacuta, sono aumentate certe frazioni azotate, in modo speciale gli aminoacidi, ed anche la frazione ammoniacale. Ora se l'aumento di aminoacidi urinari è prova di una insufficienza desaminante dell'organo, l'aumento di NH_3 può essere in rapporto puramente con lo stato di acidosi che si ha in quelle forme (dovendo l'NH_3 servire a neutralizzare gli acidi in eccesso e venendo perciò sottratta alla ureogenesi). Gli aminoacidi stessi possono provenire dai processi di scomposizione esagerata, vera autolisi intravitale, a carico delle proteine dell'organo. Nell'insieme il rapporto o coefficiente azoturico dice piuttosto poco sul reale stato funzionale del fegato (Rondoni).

Altre ricerche che si possono fare per avere indicazioni sul ricambio intermedio delle proteine sono: il dosaggio degli aminoacidi nell'urina, che, come si è detto, sono aumentati nelle gravi insufficienze epatiche (si possono anche trovare nell'orina i caratteristici cristalli di leucina e tirosina); la determinazione del rapporto fra aminoacidi e azoto totale nell'orina prima e dopo somministrazione di peptone, gelatina e simili (prova dell'aminoaciduria provocata); il dosaggio dell'azoto residuo nel sangue.

Ma anche queste indagini non offrono che criteri molto imprecisi perchè nella elaborazione delle sostanze proteiche molti fattori diversi cooperano al loro metabolismo (Gamna).

3) Anche sul *ricambio intermedio* dei grassi e dei lipidi interviene il fegato, particolarmente nel metabolismo della colesterina.

Lo Strauss cercò di utilizzare per il saggio della funzionalità epatica l'eliminazione di grassi volatili, che segue nell'orina all'introduzione di butirrato di soda, ma i risultati di questo metodo sono troppo incostanti.

Il Galdi propose una prova che consiste nel saggiare se, dopo somministrazione di burro, il siero acquista o no la proprietà di dare, a contatto con una soluzione glicerica al 5 %, una nubecola simile a quella della reaz. di Rivalta. La prova del Galdi è stata trovata non specifica da P. M Re, il quale ha trovato la reazione positiva in condizioni morbose in cui non c'era alcun segno d'insufficienza epatica e anche senza somministrazione di burro.

La povertà di glicogeno del fegato come si ha nel digiuno, nel diabete ecc., è la causa prima della formazione in abbondanza dei corpi chetonici, (acido acetacetico, acido β-ossibutirrico, acetone), i quali sono prodotti intermediari, normalmente transitori, del metabolismo dei grassi (e di alcune proteine), e che quando si ha nell'organismo una insufficiente combustione di carboidrati, si accumulano nel sangue e vengono in parte eliminati dai reni e dai polmoni.

L'alterazione può essere facilmente posta in evidenza provocando un sovraccarico dell'organismo con un'alimentazione ricca di grassi e di proteine e poverissima di idrati di carbonio (Dominici e Oliva).

4) Una parte preponderante svolge il fegato nel *metabolismo del pigmento ematico* cioè dell'emoglobina dei globuli rossi distrutti, da cui deriva per successive scissioni e riduzioni il pigmento biliare, la bilirubina. È vero che anche gli elementi reticolo-endoteliali sparsi negli altri organi hanno la facoltà di formare bilirubina dall'emoglobina, ma questa proprietà in condizioni normali spetta principalmente al fegato, attraverso cui, ad ogni modo, viene escreto il pigmento biliare. La bilirubina è priva di ferro, il quale è stato liberato nei processi di scissione dell'emoglobina e suoi derivati e si deposita nel fegato per essere poi in parte riutilizzato nella fabbricazione del nuovo pigmento ematico (funzione marziale del fegato).

È necessario dunque, nel saggiare l'attività biligenetica del fegato, studiare anzitutto il ricambio emoglobinico: dosaggio della bilirubina diretta e indiretta nel sangue (reaz. di Hijmans van den Bergh), dosaggio della bilina fecale o stercobilina, dosaggio dell'urobilina e urobilinogeno (nell'urina), e inoltre conteggio dei globuli rossi, dosaggio dell'emoglobina e determinazione delle resistenze globulari, per escludere la coesistenza di un'abnorme emolisi.

5) Queste stesse ricerche (dosaggio della bilirubinemia, dell'urobilina e urobilinogeno e della stercobilina, servono a saggiare la *funzione biligenetica* del fegato. Ad esse si aggiungono, in casi di ittero: la ricerca dei pigmenti e sali biliari nell'orina, la determinazione dei sali biliari nel sangue (metodo di Gilbert-Chabrol-Bernard, opp. metodo di Gamna e Giordano), l'esame del succo duodenale estratto mediante sondaggio, la prova di Meltzer-Lyon.

6) Un cenno a parte merita *l'urobilinuria* quale segno precoce di insufficienza delle cellule epatiche. Queste, come è noto, in condizioni normali, non lasciano passare in circolo la bilina fecale (che non è altro che l'urobilina) riassorbita dall'intestino, e la ritrasformano in bilirubina (circolo entero-epatico della bilina). Se sono lese invece perdono più o meno questa proprietà. Ma la urobilinuria può essere considerata come segno di alterata funzione epatica solo se non sia aumentata la distruzione delle emazie. Inoltre nella determinazione del grado di urobilinuria oltre che fattori epatici, entrano fattori enterici (azione riduttrice dei batteri intestinali sulla bilirubina) e fattori renali (diminuzione del bilinogeno in urina di nefritici secondo osservazioni di Zoia). Comunque è generalmente ammesso che urobilinuria e urobiligenuria costituiscono uno dei sintomi premonitori di lesioni epatiche. Esse si possono meglio mettere in evidenza con la prova di Falta (urobilinogenuria provocata mediante ingestione di bile), che, secondo Tonietti, è uno dei mezzi d'indagine più sensibili a rivelare disturbi della funzione biligenetica, per quanto Fiessinger dica che basta la somministrazione di 3 gr. di bile per determinare disturbi d'insufficienza epatica.

7) Un'altra funzione molto importante del fegato è quella *disintossicante*. Questa si esplica per l'unione del glicogeno, sotto forma di glucosio, a un gran numero di sostanze tossiche; si formano così dei glucosidi che per ossidazione dànno origine a degli acidi glicuronici coniugati. I corpi capaci di unirsi al glucosio sono molto numerosi. Tra essi citiamo diversi alcooli tra cui l'alcool etilico; le aldeidi sature come il cloralio; l'acetone; i fenoli

e i difenoli; il naftolo, i diversi idrocarburi della serie aromatica dopo trasformazione in fenolo, le amine aromatiche, anilina, acetanilide ecc. anch'esse dopo trasformazione nel fenolo corrispondente; i cetoni tra cui la canfora che si trasforma prima in canferol; l'indoio allo stato d'indoxile; alcuni alcaloidi come la morfina e la cocaina; alcuni glucosidi come la florizina, ecc.

Lo studio della glicuronuria e delle variazioni che può subire nelle diverse condizioni fisiologiche e patologiche può condurre a risultati interessanti, disgraziatamente la ricerca dell'acido glicuronico si urta in alcune difficoltà. La reazione di Tollens e Rorive alla nafto-resorcina è buona, ma essa può essere falsata da tutta una serie di sostanze, tra le quali il glucosio (G. H. Roger). Si è tuttavia arrivati con questo procedimento a esplorare le attitudini funzionali del fegato. Facendo ingerire una certa quantità di canfora, 0,50-1 gr. nell'uomo, si apprezza con l'esame dell'orina il valore dei glicurono-coniugati.

Neuberg fece varie critiche a questa reazione. Ci sono altri metodi per la ricerca dell'acido glicuronico nelle orine, come quello dell'α-naftolo (Goldschmiedt), di cui notevole è la modificazione proposta dal Sabatini.

Gli Autori francesi hanno insistito molto sull'importanza che per la diagnostica delle malattie di fegato avrebbe l'aumento della tossicità urinaria: il coefficiente urotossico (Bouchard) sarebbe aumentato specialmente nella cirrosi epatica. Ma le ricerche di controllo da parte degli Autori tedeschi hanno dato per questo rispetto dei risultati negativi (Umber).

8) Widal, Abrami e Jancovesco hanno, come è noto, introdotto per la diagnosi di funzionalità epatica la prova della crisi emoclasica caratterizzata da una diminuzione dei leucociti del sangue, da un abbassamento della pressione sanguigna, da un aumento della coagulabilità del sangue e da una diminuzione dell'indice refrattometrico del siero, che si produrrebbe in seguito a ingestione di sostanze proteiche quando il fegato è alterato. Widal e collaboratori ammettono che le sostanze proteiche assorbite in uno stato poco avanzato dalle loro trasformazioni digestive, probabilmente allo stato di albumose e di peptoni, sono arrestate dal fegato sano, mentre il fegato ammalato perde questa *funzione proteopessica* e così si produce la crisi emoclasica. Ma questa sindrome ematologica e vascolare può essere prodotta da cause diverse, che probabilmente non hanno gran che a fare con la penetrazione in circolo di proteine eterologhe e con un conseguente turbamento dell'equilibrio colloidale del plasma (Rondoni). Perciò il valore diagnostico di questa prova è scarso.

9) Risultati più attendibili sulla funzionalità epatica, per quanto non privi di cause d'errore, forniscono le prove *cromodiagnostiche* consistenti nel saggiare la proprietà che ha il fegato di captare dal sangue ed eliminare con la bile le sostanze estranee (coloranti) che sono in circolo. Questa proprietà viene naturalmente ad essere più o meno perduta dal fegato ammalato. Però anche il sistema reticolo endoteliale concorre a fissare le sostanze coloranti. Le prove cromodiagnostiche si possono dividere in tre gruppi a secondo che la ricerche della sostanza colorante iniettata sotto cute o nelle vene, viene fatta nella bile (prova col bleu di metilene, coll'indaco-carminio, colla fenoltetracloroftaleina, colla tetraiodofenolftaleina), nelle orine (prova dell'azorubina S., della fucsina acida, della fenolsulfonftaleina), nel sangue

(prova con la fenoltetracloroftaleina, con la fenoltetrabromftaleina, col rosso congo, col rosa bengala).

10) Nel fegato è stato dimostrato che ha principalmente la sua origine il *fibrinogeno* del sangue. Perciò sarà utile nelle alterazioni epatiche diffuse di dosare il fibrinogeno nel sangue (metodo di Leendertz), che è stato trovato diminuito nell'atrofia giallo-acuta, nella cirrosi epatica, nell'ittero catarrale. Si può anche ricorrere alle prove emogeniche (tempo di emorragia, di coagulazione, di retrazione del coagulo).

11) Sul *ricambio idrico* avrebbe pure influenza il fegato secondo le ricerche di Ferrannini, Adler, Molitor e Pick, Pozzi, ecc. I metodi d'indagine di cui ci si serve sono: la prova della diluizione secondo Volhard, la prova dell'acqua residua col novasurol e col salyrgan.

12) Girolami, della nostra stessa Clinica, ha richiamato l'attenzione sull'aumento che si verifica nel sangue, in casi d'insufficienza epatica, delle sostanze aromatiche, dosate globalmente con la reazione xantoproteica (di Becher).

Recentemente molto entusiasmo ha suscitato la reazione di Takata-Ara, che è stata riscontrata utile da numerosi AA., per la diagnosi di svariate forme morbose. La reazione è stata utilizzata specialmente nella diagnosi e prognosi di differenti malattie epatiche e in particolar modo avrebbe importanza nella diagnosi delle cirrosi epatiche (Staub, Zadek, Tietze e Gebert) e nella prognosi degli itteri (« negli itteri la reazione fissa il prognostico »: Inclan Guas, Sellek e Prado).

Come si sa la reazione di Takata-Ara consiste in una flocculazione operata nel siero in esame (se la reaz. è positiva) dall'ossido di mercurio allo stato colloidale che si forma in presenza di bicloruro di mercurio e carbonato di sodio, e che a contatto con la fucsina l'assorbe. Questo assorbimento è ostacolato dai corpi ad elevata stabilità colloidale come l'albumina del siero; le globuline invece formano un flocculato: nel primo caso si mantiene il colore rosso della soluzione, nel secondo il precipitato si colora in violetto e ne sovrasta un liquido decolorato. La reazione in sostanza è positiva quando nel siero di sangue il rapporto albumina-globuline si viene a spostare nel senso di un aumento delle globuline (Lenci e Basunti).

Varie sono le forme morbose che possono produrre nel siero di sangue le condizioni per cui la reazione riesce positiva e solo per questo fatto si potrebbe già dire che essa ha scarso valore specifico. Ricerche più recenti di diversi AA. tendono ora a demolire il valore della reazione.

La positività della reazione secondo Pinelli ed altri AA., è strettamente legata al decadimento delle condizioni generali del malato e alle conseguenti alterazioni aspecifiche del siero di sangue dello stesso.

*
* *

Da questa rapida rassegna si può trarre la conclusione che le prove della funzionalità epatica non dànno risultati di valore assoluto. Nessuno dei dati che esse forniscono ha infatti un significato preciso ed univoco e conviene interpretarne di volta in volta i risultati per vagliare i diversi fattori epatici ed extraepatici che possono concorrere al loro esito (Gamna).

Sul valore di alcune di queste prove funzionali ha fatto uno studio comparativo Tonietti, venendo alle seguenti conclusioni:

a) la prova della emoclasia digestiva non è un metodo atto a saggiare alcuna delle funzioni epatiche: il verificarsi così frequente del fenomeno negli epatopazienti è con ogni probabilità legato ad uno stato di disequilibrio del sistema nervoso vegetativo;

b) il dosaggio dell'azoto amminico e dell'ammoniaca nelle orine non ha che un valore esiguo;

c) la cromocoloscopia, la galattosuria alimentare, la urobilinogenuria alimentare sono invece metodi che rispondono bene allo scopo e possono essere di vera utilità pratica anche per la semplicità di tecnica che presentano.

Ricerche comparative su buon numero delle prove funzionali del fegato hanno anche fatto Weiss e Hollòs. In base ai risultati ottenuti gli AA. credono di attribuire un reale e pratico valore clinico alle prove seguenti: ricerca qualitativa e quantitativa della bilirubina nel sangue; dosaggio del contenuto in bilirubina nel succo duodenale: prova dell'indaco-carminio; ricerca dell'urobilinogeno e dell'urobilina; prova della galattosuria alimentare.

I numerosi altri metodi proposti, utili da un punto di vista scientifico, possono, secondo gli AA. predetti, essere scartati o perchè nulla dicono di più di quelli suaccennati, o perchè è richiesto un tempo troppo lungo per eseguirli, o perchè mancano di praticità.

Specialmente utili per la diagnosi di alterazioni latenti della funzione epatica appaiono agli AA. citati il dosaggio della bilirubina nel sangue e nel succo duodenale, e la ricerca dell'urobilinogeno e dell'urobilina. Quest'ultima ricerca soprattutto avrebbe valore di un indicatore sensibilissimo.

*
* *

Io nelle mie ricerche ho fatto uso delle seguenti prove funzionali:

1) prova della galattosuria alimentare (sec. Bauer) e in alcuni soggetti prova della levosuria alimentare (sec. Strauss);

2) studio del ricambio emoglobinico col dosaggio della bilina nel sangue, nelle orine e nelle feci; inoltre esame morfologico del sangue e determinazione delle resistenze globulari;

3) prova dell'eliminazione dal sangue della fenoltetrabromftaleina (sec. Rosenthal);

4) prova della glicuronuria provocata (metodo di Roger e Chiray);

5) prova della crisi emoclasica di Widal; limitata però al suo elemento più probativo: la leucopenia alimentare;

6) in tutti i soggetti è stato poi fatto il dosaggio dell'azoto ureico nel sangue e nell'orina, la determinazione della glicemia, il rilievo esatto della diuresi.

Tecnica delle ricerche.

La prova del *galattosio* è stata eseguita somministrando ai Paz. al mattino a digiuno gr. 40 di galattosio in gr. 200 di acqua e raccogliendo le orine separatamente ogni due ore per le prime 6 ore e poi in unica porzione nelle successive 6 ore. Ricerca qualitativa del galattosio col reattivo di Felhing e dosaggio al polarimetro (con l'opportuna correzione).

Per la *prova del levulosio* si somministravano invece gr. 100 di detto zucchero in gr. 200 di acqua. Raccolta dell'orina come per la prova prece-

dente, ricerca qualitativa del levulosio col reattivo di Seliwanoff e dosaggio col palarimetro.

Ricordiamo che in condizioni normali la quantità di galattosio e di levulosio eliminata con le prove di carico suddette non supera i gr. 3.

La ricerca della *bilirubinemia* è stata fatta con la reazione di Hijmans van den Bergh, la ricerca qualitativa dell'*urobilina* nelle orine col metodo di Nencki e Rotschi e il suo dosaggio col metodo di Herzfeld e Hämnerli, il dosaggio della *stercobilina* col metodo di Pietra e Bozzolo.

Le *resistenze globulari* furono determinate col metodo di Viola.

Per la prova *cromodiagnostica* mi son servito del metodo di Rosenthal e White e cioè della fenoltetrabromftaleina (bromsulftaleina).

Ho preferito questa sostanza anzichè la fenoltetraclorftaleina, precedentemente usata da Rosenthal perchè quest'ultima non è scevra di pericoli per il Paz. (Maurer e Gatewood) e dà luogo con una certa frequenza a fatti infiammatori locali e a disturbi generali come lipotimie, reazioni febbrili, cefalee, senso di prostrazione (Bloom e Rosenau). La bromsulftaleina è invece innocua (Friedenwald e Armstrong, Richardson, ecc.) e inoltre presenta questi altri vantaggi sulla fenoltetraclorftaleina:

1) raggiunge nel sangue una concentrazione molto maggiore e quindi può essere usata in dosi minori della fenoltetraclorftaleina;

2) negli organismi normali essa non compare nelle urine o soltanto in tracce minime. Nei casi di malattia epatica con ritenzione anormale viene eliminata con l'orina nella quantità massima del 20 %, ma senza alcun parallelismo col grado di ritenzione nel sangue e in un periodo di 24 ore, il che non ha importanza dal punto di vista pratico (Velo).

La tecnica della prova è semplice. Pesato il Paz. si iniettano lentamente in una vena del braccio 2 mmgr. pro-kilo di fenoltetrabromftaleina. Dopo 5 minuti si prelevano da una vena del braccio opposto 4-5 cc. di sangue, e un altro prelievo uguale si fa dopo 30 minuti. Coagulatosi il sangue, lo si centrifuga e ogni campione di siero viene pipettato in due provette di calibro uguale, in una delle quali si aggiungono 2 gocce di idrato sodico al 10 %. e nell'altra 2 gocce di acido cloridrico al 5 % per chiarificare il siero da tracce eventuali di emolisi.

La percentuale di sostanza colorante presente nel sangue e resa evidente con l'alcalinizzazione, viene calcolata confrontandola con una scala di campioni colorimetrici osservati per trasparenza attraverso la provetta di siero acidificato.

Nei casi con fegato sano la sostanza è presente nel sangue nella quantità media del 35 % dopo 5' dall'iniezione, e del tutto scomparsa o solo presente in minime tracce dopo 30'. Nei casi con alterazioni epatiche la sostanza viene ritenuta e la si trova dopo 30' nel sangue in quantità variabile: il grado della ritenzione sembra possa costituire un indice diretto del grado della lesione epatica (Velo).

Per la prova della *glicuronuria provocata* secondo il metodo di Roger e Chiray somministravo al Paz. 1 gr. di canfora in ostia e ricercavo l'acido glicuronico con la reazione di Tollens e Rorive nelle orine emesse ogni 2 ore fino alla dodicesima ora. Si sa che nei soggetti normali la canfora provoca una eliminazione di acido glicuronico intensa e duratura; quando la funzione delle cellule epatiche è modicamente alterata l'acido glicuronico compare

nelle orine solo nelle prime ore; nelle lesioni gravi l'acido glicuronico non si riscontra in nessuna frazione delle orine.

Per la prova della *leucopenia alimentare*, dopo conteggio dei globuli bianchi con formula leucocitaria, a digiuno, venivano somministrati all'inf. gr. 300 di latte e poi si ripeteva la conta dei globuli bianchi (con la formula leucocitaria) ogni 20' fino al 100° minuto.

Il dosaggio dell'*azoto ureico* nel sangue e nell'urina è stato fatto col metodo di Ambard, la determinazione della *glicemia* col micrometodo di Hagedorn-Jensen. Per l'esecuzione di queste e delle altre reazioni dianzi nominate v. Dalla Volta e Alzona: metodi di laboratorio, nel Vol. III del Trattato di Semeiotica di Viola e Coll.

CASISTICA E PROTOCOLLO DELLE RICERCHE.

CASO I. — C. Dino, di a. 30.

Ammalato da circa 1 mese prima del ricovero in Clinica con febbre elevata (39°-40°) a tipo fortemente remittente, accompagnata da brividi e da copiose sudorazioni. In Clinica la febbre continuò per altri 22 giorni e fu troncata da un'unica iniezione di vaccino endovena.

Il fegato alla data delle ricerche debordava due dita e mezzo dall'arco costale; esso talvolta appariva dolente alla palpazione; margine superiore in sede.

Milza non palpabile distintamente, un po' ingrandita alla percussione.

Prova del galattosio: galattosio eliminato dopo 6 ore: gr. 1,18. Nelle successive frazioni: indosabile.

Urobilinuria: presente +++. Dosaggio: mmg. 23,2 nelle 24 h.

Bilirubinemia: reazione diretta diazoica: ritardata; bilirubina indiretta: indosabile.

Stercobilina: limite di fluorescenza per 1/100 di feci: 1:1350.

Esame emocitometrico: Gl. R. 3.700.000; Hb. 75; V. gl. 1; reticolociti in copia normale.

Resistenze globulari: R_1: 0,22; R_2: 0,30; R_3: 0,42.

Prova della bromsulftaleina: dopo 5': 55 %; dopo 30': 18 %.

Eliminazione dell'acido glicuronico: fino all'8ª ora dopo somministrazione della canfora.

Prova della crisi emoclasica:

Prima:	Gl. b. 2.790;	Formula:	L. 66;	M. 6;	N. 28	
Dopo 20':	» » 7.120;	»	» 55;	» 11;	» 34	
» 40':	» » 2.790;	»	» 68;	» 9;	» 23	
» 60':	» » 3.100;	»	» 58;	» 3;	» 39	
» 80':	» » 4.340;	»	» 62;	» 3;	» 24;	E. 1
» 100':	» » 4.650;	»	» 64;	» 8;	» 28	

Azotemia: 0,383 ‰.

Urea delle urine: 20,84 ‰; diuresi: cc. 1450.

Glicemia: 1,17 ‰.

CASO II. — S. Venusta, di a. 22.

È ammalata da 1 mese con febbre, abbondanti sudorazioni specie nelle ore pomeridiane. La temperatura talvolta ha raggiunto i 40°, con qualche brivido.

Fegato debordante circa due dita dall'arco. Milza apprezzabile sotto forma di una resistenza profonda a due dita dall'arco costale, mobile col respiro; il suo polo superiore è all'8° spazio intercostale.

Prova del levulosio: levulosio eliminato dopo 6 ore: gr. 1,76. Nelle successive frazioni: indosabile.

Urobilinuria: presente +++. Dosaggio: mmg. 14,4 nelle 24 h.

Bilirubinemia: reazione diretta diazoica: ritardata; bilirubina indiretta: indosabile.

Stercobilina: limite di fluorescenza per 1/100 di feci: 1:184.

Esame emocitometrico: G. R. 2.938.800; Hb. 47; V. gl. 0,81; aumentati i reticolociti.

Resistenze globulari: R_1: 0,24; R_2: 0,34; R_3: 0,48.

Prova della bromsulftaleina: dopo 5': 45 %; dopo 30': 10 %.
Eliminazione dell'acido glicuronico: fino alla 10ª ora.
Azotemia: 0,511 ‰.
Urea dell'urina: 31,29 ‰. Diuresi: cc. 1100.
Glicemia: 1,35 ‰.

CASO III. — Z. Stefanina, di a. 15.
Ammalata da 11 giorni con febbre (fino a 39°) senza brividi, ma con abbondanti sudorazioni.
Fegato ben palpabile con margine sottile. Milza non palpabile: il suo polo superiore raggiunge il 7° spazio intercostale.
Prova del galattosio: galattosio emesso dopo 6 h.: gr. 1,94; nelle altre frazioni indosabile.
Urobilinuria: presente ++. Dosaggio: mmg. 25,6 nelle 24 h.
Bilirubinemia: reazione diretta diazoica: molto ritardata; bilirubina indiretta: indosabile.
Stercobilina: limite di fluorescenza per 1/100 feci totali: 1:237.
Esame emocitometrico: Gl. R. 4.527.600; Hb. 82; V. gl. 0,90; reticolociti in numero normale.
Resistenze globulari: R_1: 0,24; R_2: 0,32; R_3: 0,46.
Prova della bromsulftaleina: dopo 5': 40 %; dopo 30': 5 %.
Eliminazione dell'acido glicuronico: in tutte le frazioni fino alla 12ª ora.
Azotemia: 0,439 ‰.
Urea dell'urina: 24,75 ‰. Diuresi: cc. 1065.
Glicemia: 1,25 ‰.

CASO IV. — T. Ermelinda, di a. 30.
Ammalata da 12 giorni con febbre elevata (fino a 40°), brividi di freddo, profuse sudorazioni.
Il fegato deborda un dito e mezzo dall'arco; la milza non si palpa nè appare ingrandita alla percussione.
Prova del levulosio: levulosio emesso dopo 6 h.: gr. 1,80; nelle altre frazioni indosabile.
Urobilinuria: presente ++.
Bilirubinemia: reazione diretta diazoica: assente; bilirubina indiretta: indosabile.
Stercobilina: limite di fluorescenza per 1/100 feci totali: 1:389.
Esame emocitometrico: Gl. R. 4.129.200; Hb. 72; V. gl. 0,87; reticolociti in copia normale.
Resistenze globulari: R_1: 0,26; R_2: 0,34; R_3: 0,48.
Prova della bromsulftaleina: dopo 5': 45 %; dopo 30': 5 %
Eliminazione dell'acido glicuronico: fino alla 10ª ora.
Prova della crisi emoclasica:

Prima:	Gl. b. 12.400;	Formula:	L. 44;	N. 47;	M. 9
Dopo 20':	» » 8.370;	»	» 63;	» 31;	» 6
» 40':	» » 7.750;	»	» 54;	» 41;	» 5
» 60':	» » 9.300;	»	» 47;	» 49;	» 4
» 80':	» » 8.370;	»	» 50;	» 46;	» 4
» 100':	» » 8.680;	»	» 45;	» 46;	» 9

Azotemia: 0,511 ‰.
Urea dell'urina: 23,82 ‰. Diuresi: cc. 1100.
Glicemia: 1,31 ‰.

CASO V. — V. Leandro, di a. 43.
È ammalato da 1 mese con febbre di tipo ondulante che nei periodi di acuzia raggiunge i 40°, brividi, abbondanti sudorazioni al mattino.
Fegato debordante tre dita dall'arco, duro, liscio, leggermente dolente. La milza non si è mai palpata: il suo polo superiore si determina percussoriamente all'8ª costa.
Prova del levulosio: levulosio emesso dopo 6 h.: gr. 2,57; nelle atre frazioni indosabile.
Urobilinuria: presente +++. Dosaggio: mmg. 51,2 nelle 24 h.

Bilirubinemia: reazione diretta diazoica: ritardata; bilirubina indiretta: 0,12 U.
Stercobilina: limite di fluorescenza per 1/100 feci totali: 1:2025.
Esame emocitometrico: Gl. rossi 4.801.900; Hb. 82; V. gl. 0,87; reticolociti in numero normale.
Resistenze globulari: R_1: 0,22; R_2: 0,32; R_3: 0,46.
Prova della bromsulftaleina: dopo 5': 50 %; dopo 30': 20 %.
Eliminazione dell'acido glicuronico: fino alla 6ª ora.
Prova della crisi emoclasica:

Prima:	Gl. b. 3.720;	Formula:	L. 53; N. 40; M. 6; E. 1
Dopo 20':	» » 3.410;	»	» 49; » 41; » 8; » 2
» 40':	» » 3.100;	»	» 43; » 45; » 10; » 2
» 60':	» » 2.790;	»	» 45; » 49; » 4; » 3
» 80':	» » 4.960;	»	» 48; » 43; » 5; » 4
» 100':	» » 4.340;	»	» 55; » 35; » 5; » 4; B. 1

Azotemia: 0,645 ‰.
Urea delle urine: 26,18 ‰. Diuresi: cc. 1370.
Glicemia: 1,36 ‰.
Dopo 1 mese, scomparsa la febbre e ridottosi alquanto il fegato:
Urobilinuria: presente +.
Prova della bromsulftaleina: dopo 5': 40 %; dopo 30': 10 %.
Eliminazione dell'acido glicuronico: fino alla 10ª ora.

CASO VI. — O. Mario, di a. 26.
Ammalato da 10 giorni con febbre discretamente elevata, che talvolta raggiunge e sorpassa i 39°; sudorazioni al mattino.
Milza debordante 1/2 dito dall'arco; suo polo superiore all'8ª costa. Fegato debordante un dito.
Prova del levulosio: levulosio emesso dopo 6 ore: gr. 1,65.
Urobilinuria: presente + + +.
Bilirubinemia: reazione diretta diazoica: assente; bilirubina indiretta: 0,12 U.
Stercobilina: limite di fluorescenza per 1/100 feci totali: 1:608.
Esame emocitometrico: Gl. R. 5.828.000; Hb. 66; V. gl. 0,87; reticolociti in quantità normale.
Resistenze globulari: R_1: 0,22; R_2: 0,34; R_3: 0,46.
Prova della bromsulftaleina: dopo 5': 40 %; dopo 30': 5 %.
Eliminazione dell'acido glicuronico: in tutte le frazioni fino alla 12ª ora.
Prova della crisi emoclasica:

Prima:	Gl. b. 7.750;	Formula:	L. 63; N. 28; M. 7; E. 2
Dopo 20':	» » 6.820;	»	» 40; » 52; » 7; » 1
» 40':	» » 7.130;	»	» 64; » 26; » 9; » 1
» 60':	» » 7.750;	»	» 44; » 50; » 6; » 0
» 80':	» » 9.300;	»	» 48; » 41; » 10; » 1
» 100':	» » 12.090;	»	» 50; » 40; » 10; » 0

Azotemia: 0,575 ‰.
Urea delle urine: 23,4 ‰. Diuresi: cc. 1100.
Glicemia: 1,13 ‰.

CASO VII. — M. Amalia, di a. 32.
Ammalata da 25 giorni con febbre che talvolta raggiunge i 40°, brividi e sudorazioni copiose.
Fegato debordante tre dita dall'arco. Milza palpabile a due dita sotto l'arco; suo polo superiore alla 7ª costa.
Prova del galattosio: galattosio emesso dopo 6 ore: gr. 2,20.
Urobilinuria: presente + + +. Dosaggio: mmg. 64 nelle 24 ore.
Bilirubinemia: reazione diretta diazoica: assente; bilirubina indiretta: indosabile.
Stercobilina: limite di fluorescenza per 1/100 feci totali: 1:425.
Esame emocitometrico: Gl. R. 3.844.000; Hb. 65; V. gl. 0,85; sostanza granulofila mentosa non aumentata.
Resistenze globulari: R_1: 0,26; R_2: 0,34; R_3: 0,46.

Prova della bromsulftaleina: dopo 5': 50 %; dopo 30': 20 %.
Eliminazione dell'acido glicuronico: fino alla 8ª ora.
Prova della crisi emoclasica:

Prima:	Gl. b. 6.820;	Formula: L. 63;	N. 30;	M. 6;	E. 1
Dopo 20':	» » 4.650;	» » 49;	» 42;	» 9;	» 0
» 40':	» » 3.410;	» » 44;	» 43;	» 13;	» 0
» 60':	» » 4.960;	» » 53;	» 37;	» 10;	» 0
» 80':	» » 3.720;	» » 64;	» 26;	» 9;	» 1
» 100':	» » 5.270;	» » 62;	» 25;	» 12;	» 1

Azotemia: 0,639 ‰.
Urea delle urine: 27,22 ‰. Diuresi cc. 900.
Glicemia: 1,31 ‰.
Dopo circa due mesi, migliorate le condizioni dell'inf. con la scomparsa della febbre, e ridottosi il fegato di 1 dito:
Urobilinuria: presente +.
Prova della bromsulftaleina: dopo 5': 35 %; dopo 30': 10 %.

Caso VIII. — S. Davide, di a. 30.
Ammalato da 12 giorni con febbre tra i 38°,5 e i 39°,5, brividi e profuse sudorazioni.
Fegato debordante poco più di 1 dito. Milza debordante due dita dall'arco; suo polo superiore al 7° spazio.
Prova del galattosio: galattosio emesso dopo 6 ore: gr. 1,50.
Urobilinuria: presente ++. Dosaggio: mmg. 19,2 nelle 24 ore.
Bilirubinemia: reazione diretta diazoica: molto ritardata; bilirubina indiretta: 0,11 U.
Stercobilina: limite di fluorescenza per 1/100 feci totali: 1:383.
Esame emocitometrico: Gl. R. 4.674.000; Hb. 75; V. gl. 0,80; reticolociti in numero normale.
Resistenze globulari: R_1: 0,24; R_2: 0,34; R_3: 0,48.
Prova della bromsulftaleina: dopo 5': 45 %; dopo 30': 10 %.
Eliminazione dell'acido glicuronico: fino alla 10ª ora.
Prova della crisi emoclasica:

Prima:	Gl. b. 8.680;	Formula: L. 45;	N. 47;	M. 7;	E. 0;	B. 1
Dopo 20':	» » 4.960;	» » 50;	» 38;	» 9;	» 2;	» 1
» 40':	» » 4.960;	» » 59;	» 30;	» 11;	» 0;	» 0
» 60':	» » 4.960;	» » 57;	» 33;	» 10;	» 0;	» 0
» 80':	» » 7.130;	» » 46;	» 41;	» 12;	» 0;	» 1
» 100':	» » 6.510;	» » 48;	» 41;	» 10;	» 0;	» 1

Azotemia: 0,511 ‰.
Urea delle urine: 22,16 ‰. Diuresi: cc. 1100.
Glicemia: 1,25 ‰.

Caso IX. — M. Maria, di a. 41.
Ammalata da 35 giorni con febbre elevata (fino a 40°), remittente, qualche brivido, copiose sudorazioni. Fatti bronchiali alle basi toraciche.
Fegato debordante tre dita dall'arco; il suo margine superiore è alla 5ª costa. Milza debordante di 2 cm.; ha il polo superiore al 7° spazio intercostale.
Prova del levulosio: levulosio emesso dopo 6 ore: gr. 2,09.
Urobilinuria: presente ++. Dosaggio: mmg. 17,6 nelle 24 ore.
Bilirubinemia: reazione diretta diazoica: ritardata; bilirubina indiretta: 0,11 U.
Stercobilina: limite di fluorescenza per 1/100 feci totali: 1:779.
Esame emocitometrico: Gr. R. 3.224.000; Hb. 40; V. gl. 0,62; poche emazie granulofilamentose.
Resistenze globulari: R_1: 0,20; R_2: 0,28; R_3: 0,46.
Prova della bromsulftaleina: dopo 5': 50 %; dopo 30': 25 %.
Eliminazione dell'acido glicuronico: fino alla 6ª ora.
Prova della crisi emoclasica:

Prima:	Gl. b. 4.030;	Formula:	L. 46;	N. 50;	M. 4	
Dopo 20':	» » 3.720;	»	» 27;	» 68;	» 5	
» 40':	» » 4.340;	»	» 32;	» 62;	» 4;	B. 1
» 60':	» » 5.270;	»	» 29;	» 63;	» 7;	» 1
» 80':	» » 5.890;	»	» 26;	» 71;	» 3	
» 100':	» » 6.200;	»	» 36;	» 58;	» 6	

Azotemia: 0,767 ‰.
Urea delle urine: 19,60 ‰. Diuresi: cc. 950.
Glicemia: 1,35 ‰.

CASO X. — R. Ada, di a. 24.

Ammalata da 4 mesi con periodi di remissione della febbre e di successiva recrudescenza fino a 40°.

Una cura climatica in montagna era rimasta senza effetto, venne ricoverata appunto durante una di queste riprese febbrili: presentava massimi della temperatura fino a 39°,3.

Fegato all'ombelicale trasversa (debordando 4 dita dall'arco), col margine superiore al quarto spazio. La milza debordava poco più di due dita, il suo polo superiore arrivava all'8° spazio.

Prova del galattosio: galattosio emesso dopo 6 ore: gr. 2,44.
Urobilinuria: presente + + +.
Bilirubinemia: reazione diretta diazoica: molto ritardata; bilirubina indiretta: indosabile.
Stercobilina: limite di fluorescenza per 1/100 feci totali: 1:640.
Esame emocitometrico: G. R. 3.255.000; Hb. 51; V. gl. 0,81; discretamente aumentati i reticolociti.
Resistenze globulari: R_1: 0,26; R_2: 0,34; R_3: 0,46.
Prova della bromsulftaleina: dopo 5': 30 %; dopo 30': 6 %.
Eliminazione dell'acido glicuronico: fino alla 10ª ora.
Prova della crisi emoclasica:

Prima:	Gl. b. 4.030;	Formula:	L. 52;	N. 40;	M. 7;	E. 3	
Dopo 20':	» » 5.270;	»	» 54;	» 33;	» 10;	» 3	
» 40':	» » 6.820;	»	» 52;	» 39;	» 7;	» 1;	B. 1
» 60':	» » 4.650;	»	» 56;	» 36;	» 5;	» 2;	» 1
» 80':	» » 4.340;	»	» 53;	» 41;	» 5;	» 1	
» 100':	» » 4.340;	»	» 54;	» 38;	» 5;	» 2;	» 1

Azotemia: 0,390 ‰.
Urea dell'urina: 20,86 ‰. Diuresi: cc. 1150.
Glicemia: 0,95 ‰.

CASO XI. — F. Giuseppe, di a. 17.

Ammalato da 15 giorni con febbre che talvolta ha raggiunto anche i 39°,5. Modiche sudorazioni accompagnanti le remissioni della febbre.

Il fegato appena palpabile all'ingresso dell'inf. in Clinica si è fatto poi debordante dall'arco di circa due dita e mezzo durante la degenza e tale era alla data delle ricerche. La milza non si è mai palpata distintamente; il suo polo superiore era all'8ª costa.

Prova del levulosio: levulosio emesso dopo 6 ore: gr. 2,20.
Urobilinuria: presente + + +. Dosaggio: mmg. 40 nelle 24 ore.
Bilirubinemia: reazione diretta diazoica: ritardata; bilirubina indiretta: 0,13 U.
Stercobilina: limite di fluorescenza per 1/100 delle feci totali: 1:830.
Esame emocitometrico: Gl. R. 4.392.000; Hb. 80; V. gl. 0,90; emazie granulofilamentose non aumentate.
Resistenze globulari: R_1: 0,26; R_2: 0,34; R_3: 0,48.
Prova della bromsulftaleina: dopo 5': 40 %; dopo 30': 15 %.
Eliminazione dell'acido glicuronico: in tutte le frazioni di urina fino alla 12ª ora.
Azotemia: 0,511 ‰
Urea dell'urina: 23,47 ‰. Diuresi: cc. 850.
Glicemia: 1,15 ‰.

CASO XII. — N. Dante, di a. 37.

Nei primi 7 giorni febbre elevata, subcontinua fino a 40°, con brividi intensi e sudori specie notturni. Poi febbre fortemente remittente che di sera toccava i 39° per altri 15 giorni. Quindi la febbre ha cominciato a decrescere.

Apiressia raggiunta dopo 32 giorni di malattia.

Fegato al momento delle ricerche debordante due dita e mezzo dall'arco. Milza modicamente ingrandita, il suo polo superiore raggiungeva l'8ª costa.

Prova del galattosio: galattosio eliminato dopo 6 ore: gr. 3,30.

Urobilinuria: presente + + +. Dosaggio: mmg. 80 nelle 24 ore.

Bilirubinemia: reazione diretta diazoica: ritardata; bilirubina indiretta: indosabile.

Stercobilina: limite di fluorescenza per 1/100 delle feci totali: 1:520.

Esame emocitometrico: Gl. R. 4.464.000; Hb. 78; V. gl. 0,87; emazie granulofilamentose in discreto aumento.

Resistenze globulari: R_1: 0,24; R_2: 0,36; R_3: 0,48.

Prova della bromsulftaleina: dopo 5': 35 %; dopo 30': 5 %.

Eliminazione dell'acido glicuronico: fino alla 6ª ora.

Azotemia: 0,260 ‰.

Urea delle urine: 15,80 ‰. Diuresi: cc. 1250.

Glicemia: 1,05 ‰.

Dopo 20 giorni dalla raggiunta apiressia, essendosi anche alquanto ridotto il fegato:

Prova del galattosio: galattosio eliminato dopo 6 ore: gr. 1,70.

Urobilinuria presente +; indosabile col metodo di E. e H.

Eliminazione dell'acido glicuronico: in tutte le frazioni della urine fino alla 12ª ora.

RIASSUNTO DEI RISULTATI E CONCLUSIONI.

Dando uno sguardo riassuntivo alle ricerche su riportate, possiamo trarne i seguenti dati:

1) La galattosuria e la levulosuria alimentare diedero in quasi tutti i casi valori di eliminazione dei rispettivi zuccheri normali. Solo nel caso XII si ebbe un'eliminazione di gr. 3,30 di galattosio, che rappresenta il valore massimo trovato.

2) L'urobilina nelle orine era sempre presente in quantità piuttosto elevata; assenti i pigmenti e i sali biliari; nessuno degli infermi presentava colorazione itterica della cute o delle sclere.

3) La bilina fecale risultò aumentata in due casi (I e V), diminuita in due casi (II e III), normale negli altri.

Però la ricerca della bilirubinemia diede sempre valori normali. In complesso dunque la funzione biligenetica non risultò alterata.

4) Poichè la bilirubinemia risultò normale anche nei casi in cui la stercobilina era aumentata, e poichè le resistenze globulari, in nessun caso erano diminuite, si può escludere l'esistenza di un'iperemolisi.

A proposito delle resistenze globulari noterò che in alcuni casi (caso I, V, VI, IX) le resistenze media (R_2) e massima (R_1) erano spostate a sinistra verosimilmente per l'aumento in circolo di globuli rossi giovani.

5) La prova di Rosenthal diede un'eliminazione della fenoltetrabromftaleina sensibilmente ritardata in 4 casi (I, V, VII e IX), leggermente ritardata in 3 casi (II, VIII e XI), normale nei rimanenti.

6) L'eliminazione dell'acido glicuronico si è avuta in tutti i soggetti, con un minimo che arriva fino alla 6ª ora dall'ingestione della canfora, secondo questa scala:

fino alla 6ª ora casi 3 (V, IX e XII);
» » 8ª » » 2 (I e VII);
» » 10ª » » 3 (II, IV e VII);

nel resto dei casi l'eliminazione si ebbe fino nella ultima frazione di orina (12ª ora).

7) La prova di Widal (della crisi emoclasica) diede una leucopenia in quasi tutti i casi in cui fu fatta, tranne che in due (il I e il X).

8) L'azotemia risultò alquanto aumentata in 4 casi (V, VI, VII e IX, con un valore massimo di 0,767 ‰ in quest'ultimo); normale negli altri casi con valori però per lo più assai vicini al massimo normale.

9) L'urea nelle orine in nessun caso risultò diminuita sensibilmente tranne che nel caso XII dove era del 15,80 ‰ con una diuresi di cc. 1250. La dieta osservata durante le ricerche era quella comune contenente due pietanze di carne: una a mezzogiorno e una alla sera.

10) La glicemia diede valori leggermente superiori alla norma nella maggioranza dei casi, con un massimo di mmgr. 0,136 ‰ nel caso V.

Altri rilievi che le suesposte ricerche suggerirono sono i seguenti:

Le varie prove nei singoli casi non si comportarono in modo univoco e perfettamente concordante, verificandosi non raramente il fatto che una prova abbia dato un risultato normale mentre altre prove denotavano un certo grado di alterazione funzionale dell'organo.

La prova che mi è apparsa più sensibile a rivelare alterazioni della funzionalità epatica, tra quelle da me adoperate, è stata, a parte il rilievo della urobilinuria, la prova di Rosenthal a mezzo della fenoltetrabromftaleina. Abbastanza sensibile ho trovato anche la prova della glicuronuria provocata, per lo più in accordo con la precedente.

Invece la prova del galattosio e del levulosio hanno dato quasi in tutti i casi valori normali, pur essendosi avuta costantemente una piccola eliminazione di questi zuccheri.

Nel complesso però le alterazioni funzionali messe in evidenza nei miei soggetti sono state di lieve entità, malgrado che in alcuni di essi l'epatomegalia fosse di grado notevole. Ciò del resto si accorda con le scarse lesioni anatomiche a carico del fegato che si sono riscontrate nei pochi infermi di febbre melitense venuti a morte, riportati dalla letteratura.

Lustig e Vernoni a proposito del reperto necroscopico di questi casi, dicono quanto segue: « Il fegato è di regola aumentato di volume: il peso varierebbe da gr. 1400 a 2700 (Hugues). Può essere di colorito rosso scuro o all'opposto scolorato: corrispondentemente varia l'aspetto della superficie di taglio, nella quale possono alternarsi aree di congestione con aree pallide. Struttura acinosa per lo più evidente. Microscopicamente: scarse alterazioni del parenchima, scarsissima metamorfosi adiposa, talvolta piccoli focolai di necrosi in corrispondenza dei noduli di infiltrazione parvicellulare. Il fatto dominante consiste nella molto irregolare distribuzione sanguigna nel parenchima: si alternano aree marcatamente anemiche con altre intensamente congeste, nelle quali vi è una corrispondente atrofia da compressione delle trabecole.

Considerata rispetto al lobulo la congestione vi è uniformemente diffusa e non limitata al territorio sopra-epatico. Possono riscontrarsi cellule globulifere. Spiccata infiltrazione parvicellulare lungo gli spazi portali, più spiccata che in altri processi settici nei quali pure è constatabile. Nelle cistifellea di solito bile abbondante, fluida ».

E Gabbi nella relazione sopracitata: « ... l'esame microscopico del fegato

non rivela che minime lesioni che sono rappresentate da noduli di infiltrazione parvicellulare con fenomeni di necrosi di poco rilievo. Nel tessuto il sangue è irregolarmente distribuito, così che a zone di viva congestione si alternano zone relativamente anemiche: nelle prime si constata un'atrofia determinata dalla compressione delle trabecole. Un fatto degno di particolare menzione è l'infiltrazione parvicellulare degli spazi portali. (Carbone e Pepere)... Come dalla milza anche del fegato può essere isolato il germe ».

Forse le modiche alterazioni funzionali del fegato riscontrate nei nostri casi non ci consentono di parlare d'insufficienza epatica, per quanto lieve, ma solo di disfunzione epatica nel senso voluto da Chiray e Thiébaut, i quali dicono: « ... a latere dell'insufficienza della cellula epatica importa di considerare la sua disfunzione. È un'eventualità frequente nel corso delle infezioni e delle intossicazioni, in cui le cellule sono colpite da una degenerazione parziale che turba le funzioni epatiche ».

Un altro rilievo da fare è che non sempre le maggiori alterazioni funzionali corrispondevano alle epatomegalie più spiccate. Un esempio di ciò l'abbiamo nel caso X in cui appunto si riscontrò il maggiore ingrandimento del fegato e nel quale invece le prove funzionali diedero valori pressocchè normali.

Infine farò notare che le alterazioni funzionali rilevate non avevano carattere di stabilità poichè nei casi in cui le prove avevano dato risultati un po' patologici, a distanza di tempo quando il malato appariva già migliorato nelle condizioni generali e la febbre scomparsa e il fegato alquanto regredito, le stesse prove ripetute diedero risultati normali.

Si tratta dunque di alterazioni funzionali capaci di regredire completamente con la perfetta *restitutio ad integrum*.

RIASSUNTO.

L'A. ha studiato la funzionalità epatica in 12 casi di febbre melitense con epatomegalia più o meno cospicua. Premesso un esame critico delle varie prove funzionali del fegato, egli dà la preferenza alle seguenti prove: galattosuria o levulosuria alimentare, dosaggio dell'urobilina e studio del ricambio emoglobinico, prova di Rosenthal alla fenoltetrabromftaleina, glicuronuria provocata, prova della leucopenia digestiva (Widal), determinazione dell'azotemia e della glicemia. Di queste prove le più sensibili a svelare alterazioni della funzionalità epatica gli si sono dimostrate, a parte il rilievo dell'urobilinuria, la prova cromodiagnostica di Rosenthal e quella della glicuronuria provocata (di Roger e Chiray).

Le alterazioni funzionali del fegato che queste ricerche nei casi considerati hanno messo in evidenza, sono state di modica entità, indice di non gravi lesioni della cellula epatica, e in ogni caso reversibili.

BIBLIOGRAFIA.

Adler A. Klin. Woch., n. 43, 1923.

Bastai P. *Febbre ondulante*. In Ceconi e coll. *Medicina Interna*, vol. V, pag. 562. Ed. Minerva Medica, Torino, 1932.

Becher. Münch. med. Wochenschr., 1924.

Bloom and Rosenau. Arch. Int. Med., vol. 34, pag. 446, 1924.

Chajes. Deutsche mediz. Wochenschr., n. 19, 1904.

CHIRAY M. e TIEBAUT F. *Les fonctions hépato-biliaires: physiologie; explorations; valeur et choix des tests de l'insuffisance hépatique.* Masson éd., 1930.
DALLA VOLTA A. e ALZONA F. *Metodi di laboratorio*, vol. III del *Trattato di Semeiotica* di G. VIOLA e coll.; Vallardi, Milano, 1933,
DOMINICI G. e OLIVA. Comunicaz. alla Reale Accademia di Medicina di Torino, sed. 10 luglio 1931.
FALTA. Münch. mediz. Wochenschr., n. 39, 1921.
FERRANNINI L. Atti 36° Congr. Soc. Ital. Med. Int., 1928.
FIESSINGER N. Journ. des praticiens, 12 ott. 1929.
FIESSINGER N. e WALTER H. *L'exploration fonctionnelle du foie et l'insuffisance hépatique.* Masson, 1925.
ID. ID. Presse Médicale, 10 dic. 1930.
FOLIN e DENIS. Journ. of biol. Chem., voll. 11 e 12.
FREY W. Zeitschr. f. klin. Mediz., Bd. 72, 1911.
FRIEDENWALD and ARMSTRONG. Med. Journ. and Rec., vol. 124, p. 679, 1926.
GABBI U. *Le febbri da micrococco melitense e bacillo di Bang.* Relazione al XXXIV Congr. della Soc. Ital. di Medicina Interna, Roma, ottobre 1928.
GALDI. Riforma Medica, n. 18, 1923.
GAMNA C. *Malattie del fegato*, nel *Trattato di Medicina Interna* di CECONI e coll., vol. II. Ediz. Minerva Medica, Torino, 1931.
GAMNA e GIORDANO. Minerva Medica, n. 5, 1925.
GIROLAMI M. Bull. delle Scienze Mediche, Bologna, 1932.
LEENDERTZ. Klin. Wochenschr., n. 16, 1923.
INCLAN GUAS R., SELLEK A. e PRADO G. Archivos de Medicina Interna, t. 1, n. 2, pag. 354, 1935.
IZAR G. *La febbre ondulante da brucella melitensis.* Nel *Trattato Ital. di Medicina Interna;* a cura dell'I.B.I., Soc. Ed. Libr., Milano, 1931.
JOCHMANN G. *Lehrbuch der Infektionskrankheiten*, p. 236. Springer, Berlino, 1924.
LENCI E. e BASUNTI V. Gazzetta degli Ospedali e delle Cliniche, n. 50, pag. 1308, 1935.
LEPEHNE. *Die Leberfunctionsprüfung.* Verdauungs- u. Stoffwechsel. Krankh., Bd. VIII, 1923.
LUSTIG A. e VERNONI G. *La febbre ondulante.* Unione Edit. Torinese, 1927.
MAURER and GATEWOOD. J. A. M. A., vol. 84, pag. 935, 1925.
MOLITOR e PICK. Arch. f. exp. Path. und Pharm., vol. 97.
OLIVA e PESCARMONA. Minerva Medica, a. XXIV, vol. II, pag. 12, 1933.
PINELLI L. Gazzetta internaz. di Medicina e Chirurgia, n. 22, pag. 729, 1935.
POZZI A. Policlinico, Sez. Medica, vol. 38, pag. 435, 1931.
RE P. M. Ibid., vol. 35, pag. 121, 1928.
RICHARDSON. Annals of Surgery, vol. 84, pag. 352, 1926.
RIVALTA C. *Guida metodica all'esame funzionale degli organi interni.* Edito a cura degli Stab. Chim.-Farm. Dr. Zambeletti, Milano, 1929.
ROGER H. Presse Médicale, a. XXIV, n. 28, pag. 217, 1916.
ID. *Traité de Physiologie normale et pathologique*, vol. III, pag. 243. Masson éd., Paris, 1928.
ROGER H. et CHIRAY M. Bull. Ac. de Méd., Paris, n. 15, 1925.
RONDONI P. *Elementi di Biochimica.* III Ediz. ristampa. Un. Tip. Ed. Torinese, 1935.
ROSENTHAL. Journ. of Pharmac. and exper Ther., vol. 19, pag. 385, 1922.
ROSENTHAL and WHITE. Journ. of Pharmac. and exper. Ther., vol. 24, pag. 265, 1925.
RUGGERI E. Folia Medica, vol. IV, 1918.
SABATINI L. Policlinico, Sez. Med., 1920.
SCAFFIDI V. Archivio di Scienze biologiche, vol. 3, 1922.
STRAUSS. Deutsche mediz. Wochenschr., nn. 44 e 45, 1904.
TAKATA-ARA. *Liquorreaktion.* Tokio, 1926.
TOLLENS e RORIVE. Zeitschr. f. phys. Chem., 1909-1910.
TONIETTI F. Policlinico, Sez. Medica, vol. XXXV, pag. 75, 1928.
UMBER F. *Malattie del fegato e delle vie biliari* in *Trattato di Medicina Interna* di MOHR-STAEHELIN e coll., vol. III, p. I. Trad. a cura della Soc. Ed. Libraria, Milano, 1921.
VELO C. A. Minerva Medica, a. IX, vol I, pag. 425, 1929.
VIOLA G. Policlin., Sez. Med., vol. IX, pag. 581, 1902.
WEISS e HOLLÒS. Wiener Archiv f. Innere Mediz., 19, n. 1, 25 ottobre 1929.
WIDAL, ABRAMI, IANCOVESCO. C. R. Ac. des Sciences, 19 luglio 1920.
ZOIA. *Le itterizie. Attualità Scientifiche.* Ed. Cappelli, Bologna, 1923.

III.

R. Università di Catania

Istituto di Clinica Medica Generale
Direttore: Prof. Giovanni Di Guglielmo

Istituto di Igiene e Batteriologia
Direttore: Prof. A. Alessandrini

Studi sull'ezio-patogenesi e clinica delle enteropatie infettive
diretti dai Proff. A. Alessandrini e L. Pontoni

L'autotilovaccinazione nel trattamento delle coliti croniche microbiche e delle fasi anamebiche dell'amebiasi intestinale.

L. Pontoni.

Introduzione.

L'abbondante casistica di gastroenteropatie che si offre al medico che esercita nei paesi del Mediterraneo consente purtroppo molto spesso di vedere quanto insufficienti siano i mezzi dei quali dispone per la cura delle affezioni gastroenteriche in genere e di quelle acute e croniche infettive, o almeno in parte infettive, del colon in particolare.

Ciò vale non soltanto per le coliti a eziologia microbica comune, ma certamente anche, e spesso, per le coliti croniche parassitarie, in particolare per le coliti croniche da *Entamoeba histolytica*, anche se convenientemente trattate con emetina, preparati arsenicali e derivati dall'acido ossichinolinsulfonico o dall'acridina, ed anche a disinfestazione coprologicamente avvenuta. Esiste infatti, anche per le coliti croniche da *Entamoeba histolytica* un importante fattore microbico, il quale spesso assume dignità patogena autonoma e del quale la terapia deve tenere giusto conto. Sia giustificato, perciò, specie nei riguardi del trattamento, al quale è dedicato questo lavoro, considerare certe fasi anamebiche transitorie o definitive dell'amebiasi intestinale alla stessa stregua delle coliti infettive microbiche.

Quali malattie sostenute, almeno in buona parte, anche da germi, le coliti potrebbero essere trattate, quando si volesse seguire criteri biologici, per tre vie: mediante vaccinazione, provocando direttamente l'organismo a superare l'infezione, e mediante procedimenti atti o a sostituirsi all'organismo o a modificarne indirettamente la reattività, sicchè il germe non possa più nuocere nè all'organismo in toto, nè all'organo in particolare.

La prima via è battuta, fra altri, da Bargen, il quale consiglia la vaccinoterapia delle coliti ulcerose gravi con diplostreptococchi, da lui ritenuti agenti specifici ed isolati dalle feci degli ammalati, e da quanti ricorrono alla vac-

cinazione parenterale, perorale, locale (Besredka e Wahl) con stockvaccini di germi intestinali o con autovaccini da coprocultura. I risultati ottenuti da vari autori sono discordi.

La seconda via è seguìta ancora dal Bargen, in quanto propone la sieroterapia con siero di cavallo immunizzato al diplostreptococco, dal Hurst, Burril e Crohn, che usano grandi quantità quotidiane di siero antidissenterico polivalente per via endovenosa.

La terza è seguìta, infine, da Rachwalsky, Kalk e Bergmann, che ricorrono alla trasfusione di sangue o alle iniezioni di siero somministrato ad intervalli, sufficienti per scatenare reazioni anafilattiche, onde desensibilizzare, mediante eteroproteine, il soggetto ai germi infettanti ed alle loro tossine.

Anche con queste procedure, non prive di pericoli talvolta mortali, i risultati ottenuti dai vari autori sono discordi. Bensaude, volendo evitare i pericoli e tuttavia adottare una cura desensibilizzante, ha proposto l'autoemoterapia. Tale cura non è stata ancora sufficientemente controllata, ma sia detto fin d'ora che, in un certo numero di casi, non ha dato, nelle nostre mani, quei frutti che ci attendevamo.

Nelle osservazioni sulle quali sto per riferire ho preso le mosse dalla attivazione vaccinica, cioè da uno dei fattori esogeni della colite, ma non ho trascurato di agire anche con altre sostanze a probabile azione allergica, cioè ho tentato di seguire contemporaneamente anche la via risolutiva della desensibilizzazione. Ben s'intende che non si vuole qui affermare che tra vaccinazione e desensibilizzazione esistano differenze insuperabili.

Quali agenti esogeni vaccinanti, non ho usato soltanto i germi coltivabili dalle feci, perchè non mi è sembrato sicuro di aver in mano, con quei vaccini, tutti i germi condeterminanti, assieme a fattori non infettivi, la entero-colopatia infiammatoria. Infatti, la grandissima maggioranza dei germi sono espulsi già morti con le feci e non abbiamo mai la sicurezza che rappresentanti di ogni specie e di ogni ceppo arrivino ad essere eliminati in condizioni di vitalità tale, da poter attecchire sui comuni terreni di cultura. La vaccinazione con i germi della coprocultura può perciò correre il rischio di essere incompleta, perchè comprende soltanto un numero limitato di specie microbiche e non tutte quelle che pullulano lungo l'intestino. E non vale obiettare, a tal proposito, che certamente le specie più virulente arrivano vive nelle feci e che esse contano precipuamente, poichè, anche dato che le specie vive nelle feci abbiano maggiore potere patogeno ed ammesso che la vaccinazione con esse porti al devirulentamento dei relativi germi viventi lungo l'intestino, occorre tener presente che, nel nuovo equilibrio microbico-tissulare creato, le specie che arrivano morte nelle feci possono trovare condizioni favorevoli a una virulentazione e diventare a loro volta fattore patogeno prevalente.

Riferendomi a precedenti osservazioni di Weinberg, ho scelto allora come vaccino le autofeci convenientemente trattate, le quali contengono tutte le specie microbiche presenti lungo il tubo digerente dei soggetti da trattare.

Questa scelta consentiva, almeno teoricamente, di soddisfare al desiderio di svolgere anche un'azione desensibilizzante. Infatti, la maggior parte dei nostri pazienti essendo costituita da colitici ulcerosi più o meno gravi, potevamo rappresentarci il contenuto intestinale in diretto contatto con i tessuti delle pareti, senza, cioè, più l'abituale difesa costituita dall'epitelio. Anche nei casi con epitelio non discontinuato, questo poteva essere ritenuto disfunzionante in causa delle condizioni di flogosi cronica nelle quali veniva a trovarsi,

e di conseguenza si poteva, in genere, presumere che il passaggio di sostanze dal lume intestinale agli umori degli interstizi ed alla cellule della parete intestinale avvenisse anormalmente, tanto per la quantità di dette sostanze che nell'unità di tempo arrivassero agli interstizi ed agli elementi tissulari, quanto per la qualità di quella parte maggiore o minore di esse che, oltre ad aver subito una preparazione peptopancreatica, non regolare, si fosse alterata anche per l'azione dei fermenti batterici e non fosse resa atossica, o meno tossica dalla funzione di un epitelio anatomicamente e funzionalmente integro. Da questa supposizione, riguardante genericamente le condizioni anatomo-funzionali del tubo digerente in preda a processi flogistici cronici, all'ammissione, pure generica, che i tessuti immersi in un mestruo abnormemente costituito non rimangano indifferenti, ma assumano atteggiamenti reattivi che vadano dall'irritazione primaria all'ipersensibilità allergica o anafilattica, il passo è breve; esso è consentito dall'esperienza clinica quotidiana che, in tanti sofferenti dell'apparato digerente, l'introduzione di quantità anche piccole di determinati cibi scatena notevoli disturbi gastrointestinali, specie colitici. Potevamo, però, analogamente supporre che si giungesse anche a condizioni opposte e, cioè, ad un diminuito contatto dei tessuti parietali con sostanze di provenienza dal lume, in seguito ad una disfunzione epiteliale che ne abbassasse il passaggio e togliesse agli elementi tissurali l'esercizio a resistere ad esse, oppure in seguito ad una assuefazione con torpore anergico dei tessuti.

L'uso delle feci quale vaccino parenterale poteva, perciò, apparirmi come una cura desensibilizzante i tessuti parietali intestinali di fronte ai prodotti della digestione peptopancreatica e batterica, o comunque regolarizzante la loro attività. La desensibilizzazione poteva sembrarmi un mezzo atto a semplificare l'azione difensiva dei tessuti stessi, in quanto questi, alleggeriti nel loro biochimismo e sistemati gradualmente e col progredire della desensibilizzazione o regolarizzazione nel loro stato colloidale, avrebbero imparato ad elaborare più efficacemente lo stimolo del vaccino contemporaneamente somministrato e quindi a reagire meglio contro i batteri intestinali.

Tale maniera di concepire i compiti della vaccinazione con l'autofeci esigeva, però, che, oltre a stabilire la misura dell'utilità clinica del trattamento, si cercasse di vedere se esisteva, nei soggetti trattati, una sensibilità particolare, individuale per i prodotti della propria supposta abnorme desintegrazione peptopancreatica-batterica degli alimenti, o se un'eventuale sensibilità era comune ai colitici in genere od anche ai non colitici.

Per orientarci su tali quesiti sono stati raccolti:

a) la fenomenologia clinica, in tutte le sue modificazioni indotte dal vaccino fecale;

b) i dati della prova dell'emoclasia dopo iniezione di vaccino fecale;

c) i dati dell'intradermoreazione con le tossine fecali;

d) i controlli di cui sotto *b*) e *c*) in soggetti colitici e non colitici, con vaccini e tossine di varia provenienza.

TECNICA.

Preparazione dell'autotilovaccino atossico.

La tecnica da noi seguita differisce da quella del Weinberg per l'uso della formalina al posto dello jodio. Questa modificazione è stata da noi apportata, perchè avevamo esperito che lo jodio non riusciva ad uccidere tutti i germi, in ispecie non quegli sporigeni, mentre la formalina ci garantiva pienamente da questo lato; inoltre, perchè vedevamo nel-

l'uso della formalina la maniera per detossicare, secondo le applicazioni di RAMON, i germi e le loro tossine (anabatteri ed anatossine). Altra differenza si trova nella dosatura scalare della serie di iniezioni.

Un quantitativo pari ad un pisello di feci appena emesse e raccolte sterilmente viene passato con l'ansa di platino in un tubo con 10 cc. di soluzione fisiologica sterile ed omogeneizzato quanto è possibile meccanicamente. Fatto ciò, si pone il tubo in ghiacciaia a 0° e lo si lascia per 6-10 giorni, allo scopo di ottenere una sospensione di feci più omogenea di quanto non si possa ottenere subito con la sola suddivisione meccanica. Quando la sospensione ha un aspetto lattescente piuttosto denso vi si aggiungono 4 goccie di formalina del commercio (40 %), si porta il tubo in un bagnomaria, che si riscalda fino a 60° e si mantiene costante a questa temperatura per 60 minuti. Tolto il tubo dal bagnomaria, lo si lascia in termostato a 37° per 24 ore, quindi si fa la prova della sterilità batterica della sospensione, seminandone una pipetta in brodo e due altre pipettate su tubi di agar. Si portano in termostato i tubi di agar e di brodo seminati e, se dopo 24 e 48 ore di termostato a 37° la prova dimostra che si è raggiunta la sterilità, si procede sterilmente alla diluizione scalare della restante sospensione fecale, che durante la prova di sterilità si era conservata a temperatura ambiente. Le diluizioni si fanno aspirando dallo strato superficiale della sospensione una quantità determinata, mescolandola con egual parte di soluzione fisiologica sterile e ripetendo poi questa operazione con la nuova diluizione ottenuta, fino ad avere una serie composta dalle diluizioni 1:2, 1:4, 1:8, 1:16, 1:32, 1:64. In un secondo tempo si credette opportuno aggiungere anche le diluizioni dell'1:3, 1:6, 1:12, 1:24, 1:48, 1:96. Di ogni diluizione si infialetta 1 cc., e le fialette, accuratamente saldate alla fiamma, si pongono per un'ora in un bagnomaria a 60°, per una seconda sterilizzazione, dopo la quale sono pronte per l'uso.

PREPARAZIONE DELL'AUTOTILOTOSSINA ATOSSICA.

In un Erlenmeyer della capacità di 150 cc. e contenente 100 cc. di brodo sterile si stempera una quantità pari a un piccolo fagiolo di feci fresche e raccolte sterilmente. Ottenuta una buona suddivisione e sospensione della materia, si porta il matraccio in termostato a 37° ove rimane per il tempo di 12 ore. Questo soggiorno in termostato ha lo scopo di arricchire la tossina in prodotti di provenienza e di elaborazione batterica. Finite le 12 ore, si aggiunge sterilmente un cmc. di formalina del commercio e si riporta il matraccio in termostato, per 8 giorni. Si filtra per carta ed il filtrato si ultrafiltra per candela. Sull'ultrafiltrato si fa la prova della sterilità batterica, seminandone una pipettata in brodo e altre due su tubi di agar.

Se resta provata la sterilità del filtrato, questo viene infialettato sterilmente ed è pronto per l'uso.

A) FENOMENOLOGIA CLINICA DELLA AUTOTILOVACCINAZIONE.

Di ogni singolo caso si riferiscono la diagnosi dettagliata, la sintomatologia reattiva alle tilovaccinazioni, le modificazioni eventuali della sintomatologia clinica, l'esito terapeutico positivo o negativo. Di altri dati, vengono riportati soltanto quelli che possono avere avuto importanza patogenetica nella forma colitica o nel determinare la sintomatologia reattiva alle vaccinazioni.

CASO I. — G. Agata, a. 29.

Diagnosi: Colite spasmodica e pericolite croniche in amebiasi intestinale con lunghi periodi anamebici.

Esito della coprocultura: colibacillo in cultura pura.

Il 1° marzo, dopo clistere jodoemetinico, si riscontra nelle feci nuovamente una forma vegetativa di entamoeba histolytica. Si assoggetta la G. A. a un breve ciclo di emetina (27 ctg. in tutto) e si passa alla tilovaccinazione.

Per uno scambio avvenuto con il vaccino di un'ammalata dell'ambulatorio, la paziente fu trattata con eterotilovaccino. Di questo, furono fatte le sei diluizioni dall'1:64 all'1:2, distribuite a distanza di 2-3-4-5 giorni, man mano che aumentava la concentrazione.

La vaccinazione fu iniziata in un'epoca nella quale i dolori erano notevolmente aumentati. Fino dalla prima iniezione la paz. accusava, nel giorno dell'iniezione, un certo

aumento del dolore all'addome sinistro, però nei giorni successivi l'aumento del dolore era seguìto da una sua sensibile attenuazione. Accompagnavano l'aumento transitorio del dolore addominale una cefalea, talvolta anche forte e continua, qualche conato di vomito e capogiri. L'attenuazione crebbe di volta in volta, fino a costituire un vero sollievo per l'ammalata. Non si ebbe alcuna modificazione nell'alvo, nè nella febbre. Riduzione della sensibilità alla pressione sull'addome sinistro.

Alcuni giorni dopo finita la serie dell'eterovaccino, l'ammalata fu colta da una forte ripresa dolorosa con qualche conato di vomito e cefalea, e si ripresentò una spiccata dolorabilità alla pressione sull'emiaddome sinistro. Tale ripresa sintomatologica durava ancora quando, dopo 4 giorni, si passò all'autotilovaccinazione, che fu fatta con le stesse diluizioni e con lo stesso ritmo della precedente eterotilovaccinazione. Anche l'autotilovaccino provocò cefalea, ma l'accentuazione transitoria del dolore addominale fu minore e con carattere esclusivamente predefecatorio, e la regressione successiva di esso fu più marcata e continua; inoltre, si ebbe qualche moderata reazione termica (37°,8-38°) ed una azione bifasica, sull'alvo, in quanto nella prima metà della cura si ebbe aumento delle scariche fino a 4 e 5 al dì e nella seconda metà si ebbe riduzione a due ed infine a una sola scarica al dì. Alla fine della cura il dolore era ridottissimo, e la paziente aveva riacquistato pienamente la gioia della vita.

Tale risultato dura tutt'oggi, a distanza di nove mesi dalla sospensione di ogni cura, ed anzi il miglioramento è andato accentuandosi fino alla più completa assenza da ogni disturbo.

Azione terapeutica: guarigione.

Il risultato veramente soddisfacente, in una paziente che era stata per due anni in preda a sofferenze senza tregua e che era diventata una croce anche per noi, in quanto nessuna cura le aveva giovato, ed il fatto che questa paziente era cronologicamente la prima che avevamo trattata, ci spinsero a continuare per la via iniziata. Successi così completi e dimostrativi non si ebbero nei casi che seguirono, ma tuttavia, come apparirà nel riassunto di questa parte del lavoro, nel maggior numero dei casi affiorano segni palesi della attività svolta in questo primo caso.

Caso II. — R. Carmela, a. 23.

Diagnosi: Colite cronica amebica in soggetto rachitico-scrofoloso con gravissima gastroenteroptòsi e notevole dislivello dal trasverso all'angolo colico sinistro.

Coprocultura: crescita di un micrococco grampositivo e di poche colonie di colibacilli.

Ottenuta, mediante un ciclo di emetina, la negatività del reperto di parassiti nelle feci, si passò all'autotilovaccinazione. Alle prime quattro iniezioni non seguì nessun mutamento nelle condizioni generali o addominali, ma invece una transitoria tendenza a diminuire ad ogni iniezione il numero delle scariche. Dopo la terza iniezione comparvero nelle feci rare forme precistiche di E. h., per cui all'autotilovaccinazione si sostituì la somministrazione perorale di vioformio e un ciclo di emetina. Dopo la 5ª iniezione di autotilovaccino, fatta perciò dopo un intervallo di 1 mese, quando il reperto era ritornato nuovamente e più volte negativo, si ebbe, a distanza di un'ora, malessere generale crescente ed accompagnato da febbre a 38°,6, da dolori vaghi articolari e da vomito. La sesta iniezione fu seguìta da sola febbre. Anche dopo queste due ultime iniezioni, il solo segno sicuro di un'azione sull'intestino fu la tendenza transitoria a diminuire il numero delle scariche. Si noti, però, che, 20 giorni dopo cessata la terapia vaccinica, in un controllo delle feci, furono repertate numerose forme cistiche di lamblia intestinale.

Azione terapeutica: favorevole, ma parziale, insufficiente e svoltasi soltanto sul numero delle scariche.

Caso III. — C. Sebastiana, a. 22.

Diagnosi: Colite produttiva cronica del ceco, ascendente e trasverso, con probabile sierosite aderenziale dell'addome destro, di eziologia oscura, forse dovuta a un tipo avirulento del bacillo di Koch (precedenti scrofolosi), ma non senza l'associazione di un coagente microbico intestinale o enterotropo (iperpiressia ben tollerata, brachicardia, non deperimento progressivo, non sudorazioni o aspetto etico, focus periodontario).

Coprocultura: crescita in cultura pura di bacterium coli e di streptococco ovale di Escherich (enterococco di Thiercelin).

Prima dell'autotilovaccinoterapia erano state tentate pressochè tutte le cure. In particolare va menzionata l'inefficacia della terapia jodica, calcica, arsenicale e dell'elioterapia, suggerite dal sospetto di un fatto tubercolare, e dell'emetina, la quale anzi provocò un'orticaria piuttosto tenace e molesta.

Quando ebbero inizio le iniezioni di autotilovaccino la paziente si trovava appunto in una fase di orticaria residua, che si ripresentava, attenuata e di breve durata, quasi tutti i giorni.

Dopo le singole prime iniezioni non si osservò altro che una diminuzione transitoria del numero delle scariche, in media da 6 a 3, e qualche riaccensione dolorosa. In seguito alla IV iniezione, e a distanza di due ore da essa, si ebbe brivido intenso, vomito ripetuto e febbre, mentre i dolori addominali e le scariche diminuivano. Nei giorni seguenti i dolori addominali ricomparvero, e con essi comparve cefalea; le scariche invece si ridussero fino alla stipsi. Simile, ma meno intensa fu la reazione alle successive due ultime iniezioni di vaccino. Appena finita la serie di inezioni, si assistette a un progressivo accentuarsi della sindrome d'orticaria, fino all'insorgenza di un evidentissimo edema cutaneo rosso e sovraelevato alle mani, ai piedi, all'avambraccia ed alle caviglie. Si ebbe anche una certa tumefazione delle linfoghiandole del collo (focus periodontario). Nelle urine apparvero albumina in traccie minime e la sostanza P. d'Oriel, la quale fu usata efficacemente a scopo desensibilizzante, visto che calcio ed adrenalina non davano che un sollievo parziale. Da tener presente che detto aggravamento della sindrome cutanea avvenne nel periodo immediatamente premestruale.

Azione terapeutica: favorevole, ma parziale ed insufficiente, su dolori e scariche.

Caso IV. — R. Giuseppa, di a. 39.

Diagnosi: Colite amebica in fase anamebica ed amebiasi epatica croniche con grave anemia.

Coprocultura: crescita in cultura mista del colibacillo e di un micrococco.

Duodenocultura: positiva per bacterium coli.

L'autotilovaccinazione fu iniziata che l'ammalata s'era notevolmente avvantaggiata dalle cure antianemiche e mentre le feci permanevano sempre e da lungo esenti da E. h. e altri parassiti. La prima iniezione non provocò alcuna sintomatologia; la seconda causò dolore modico alla regione sottoipocondriaca destra, alla base dell'emitorace destro e alla regione precordiale, disturbi che durarono una mezza giornata; la terza diede origine alla stessa sindrome della seconda, ma essa fu di più lunga durata (24 ore) e si accompagnò a malessere generale; la quarta scatenò la stessa sindrome della terza, ma più spiccata, con agitazione, insonnia e dolore anche all'emitorace sinistro; la quinta fece esplodere immediatamente un malessere generale, con notevole impronta circolatoria iperstenica (vampate di calore) e con dolori articolari; l'ultima, infine, cagionò ancora i dolori articolari e dolori addominali.

In genere, la reazione non durò oltre 24 ore, non vi fu mai febbre. La vaccinoterapia non impedì all'ammalata di migliorare notevolmente la sua crasi sanguigna, pur essendo state sensibilmente ridotte le cure antianemiche. Alla fine della serie di iniezioni, il fegato fu trovato sensibilmente ridotto di spessore e di estensione.

Un esame delle feci fatto a distanza di 1 mese fece riscontrare nuovamente l'E. h.

Azione terapeutica: attivante-risolvente parziale e discreta sul dolore e probabilmente anche sulla epatomegalia.

Caso V. — G. Nunzia, di a. 62.

Diagnosi: Brucellosi tifoide. Colibacillosi associata. Stipsi atonica da colite atrofica.

Coprocultura: coltura mista di colibacillo e di un cocco.

Urinocoltura: coltura pura di colibacillo.

L'autotilovaccinazione fu iniziata appena ottenuta la guarigione della brucellosi, la quale avvenne dopo un lungo strascico febbricolare. Le iniezioni di autotilovaccino furono tollerate senza alcun disturbo. Non vi fu riaccensione termica da attribuirsi a riattivazione della brucellosi.

Azione terapeutica: non valutabile.

Caso VI. — R. Angelina, di a. 17.

Diagnosi: Colite amebica in fase anamebica con appendicalgia cronica.

Coprocoltura: coltura mista di colibacillo e di un cocco.

La autotilovaccinazione fu iniziata quando la paziente non presentava da molto tempo amebe nelle feci. Non fu espletata tutta la serie, perchè la paziente dovette allontanarsi da Catania. Le iniezioni fatte furono ottimamente tollerate; non risvegliarono dolori addominali, ma non agirono sulla febbricola, che continuò con la stessa intensità.

Azione terapeutica: non valutabile.

Caso VII. — R. Teresa, di a. 34.

Diagnosi: Gastro-duodenite cronica o colite amebica in fase anamebica cronica in soggetto istero-neurastenico con linfadeniti croniche sclerosanti.

Coprocoltura: coltura mista di colibacillo e cocchi.

L'autotilovaccinazione fu iniziata che l'ammalata era da lungo tempo disinfestata dall'ameba.

Tutta la serie di iniezioni fu tollerata senza il minimo disturbo, e, benchè non si possa dare un giudizio sicuro sull'azione della cura, sulla sintomatologia soggettiva, tuttavia le condizioni generali della paziente (peso, sanguificazione, umore) mutarono così nettamente e le sue lamentele si fecero tanto più rare, da potersi ammettere un certo giovamento del tilovaccino.

Finita la cura, le feci rimanevano ancora negative per l'E. h. ma si aveva in esse presenza di tricomonadi.

Azione terapeutica: apparentemente favorevole.

Caso VIII. — La R. Letteria, a. 10.

Diagnosi: Poliartropatia cronica deformante infantile con tumore splenico ed ingrossamenti satelliti linfoghiandolari (sindrome stilliana) in amebiasica.

Coprocoltura: coltura mista di colibacillo e cocchi.

L'autotilovaccinazione, serie completa, fatta appena avutosi, nelle feci, reperto negativo per E. h., fu tollerata ottimamente, senza alcun disturbo. Non essendosi, però, sospesi gli altri procedimenti terapeutici (cinesiterapia, calcio e vitamina D), non si può, senza riserva, attribuire alla autotilovaccinazione il sensibile beneficio ottenuto nella funzionalità articolare. Va segnalato che non si ebbero accentuazioni dolorose transitorie alle articolazioni.

Azione terapeutica: apparentemente favorevole.

Caso IX. — L. Emma, a. 30.

Diagnosi: Stenosi rettale in soggetto amebico in fase anamebica e luetico, con precedenti linfadenitici e con anemia grave. Annessite subacuta sinistra.

Quando la paziente ebbe riacquistato una condizione ematologica che ci sembrava consentire il tentativo di autotilovaccinazione, si procedette come nei casi precedenti. Alle prime iniezioni soltanto si ebbe riaccensione dolorosa sul tipo di coliche addominali sinistre, aumento del tenesmo e del numero delle scariche mucosanguinolente. Le ulteriori furono tollerate ottimamente, con una certa attenuazione dei dolori spontanei o provocati con la pressione lungo il colon ed anche dei dolori riferibili alla annessite sinistra. Lo stato emometrico continuò a migliorare durante la serie di 6 iniezioni.

Azione terapeutica: attivante-risolvente parziale e discreta su dolore e scariche.

Caso X. — R. Concetta, a. 26.

Diagnosi: Enterocolite da parassitosi multipla con periviscerite; cistopielite colibacilurica. Malaria pregressa.

La coltura delle urine è positiva e pura per colibacillo.

Appena ottenuto un reperto negativo per i protozoi e dopo aver fatto eliminare circa una quarantina di ascaridi, altri dei quali rimanevano ancora nell'intestino, fu iniziata la autotilovaccinazione. Proprio in quella fase le scariche erano frequentissime, da 15 a 24 e più al dì. Subito dopo le prime iniezioni non si osservò alcuna modificazione della sintomatologia riferibile con sicurezza al tilovaccino.

Non si ritenne opportuno continuare oltre la terza iniezione, perchè proprio in coincidenza con l'inizio delle iniezioni si ebbe un progressivo innalzarsi della temperatura, oltre al livello comune dei 38°, fino a 40°-41°. L'esame del sangue rivelava più tardi l'esistenza di plasmodi in circolo, mentre nelle feci non ricomparivano i protozoi intestinali. È da notare che la temperatura si dimostrò particolarmente chininoresistente e che cedette alla plasmochina-atebrina. L'emocoltura rimase negativa e così pure l'agglutinazione per il Coli.

Il numero delle scariche subì una nettissima riduzione, fino a non aversene tutti i dì, ma non ci è possibile sapere se questo effetto sia dovuto alle sole iniezioni o anche al processo febbrile malarico o malarico-enterogeno sorto contemporaneamente.

Azione terapeutica: non valutabile.

Caso XI. — R. Concetta, a. 61.

Diagnosi: Enterocolite cronica amebica in soggetto con stomatite cronica.

Dopo disinfestata la paziente con enterovioformio, fu iniziata l'autotilovaccinazione

(serie di 12 diluizioni), che precedette di un giorno l'inizio di un ciclo contemporaneo di emetina. I dolori addominali, che erano rimasti invariati malgrado il reperto fecale negativo, si accentuarono il giorno della prima iniezione di tilovaccino, accompagnandosi a borborigmi, ma non a modificazioni dell'alvo, ed essendo stati preceduti da vertigine, vomito, cefalea, senso di spezzatura e modica ipertermia. Alle iniezioni di emetina dei giorni successivi seguì cessazione dei dolori addominali e della cefalea, ma non di quegli artromuscolari.

La seconda iniezione di vaccino provocò subito cefalea, bruciore interno a tutto l'addome e riaccensione dei dolori articolari. Interessante è che tale sensazione di bruciore endoaddominale, viscerale, una volta avviato dal vaccino, continuò a presentarsi regolarmente dopo ogni iniezione di emetina. Ulteriormente, progredendo con la doppia somministrazione di emetina e vaccino, verso la fine del ciclo emetinico, comparve una stomatite con glossite (papille rilevate e rosse) e l'ammalata riferì che anche nelle precedenti riacutizzazioni spontanee dei suoi disturbi intestinali si era avuta contemporanea insorgenza di bruciori alla lingua e di dolori alle gengive. Simultaneamente alla stomatite insorse prurito alla faccia, particolarmente alle regioni labiali e mentoniera. Dalla quarta alla ottava iniezione di vaccino si ebbe un periodo di notevole benessere con regressione quasi totale dei disturbi sudetti, con mancanza di reazioni locali o generali. Dalla nona iniezione in poi (dil. 1/16) si ebbero nuovamente le reazione descritte (dolori addominali, cefalea, astenia, dolori artromuscolari) con progressivo aumento delle scariche. Un esame delle feci vi fece riscontrare nuovamente l'E. h. Ripresa la cura mista emetinico-vaccinica, i dolori addominali scomparvero in breve, e così pure gli altri sintomi si attenuarono, ma meno rapidamente. Le vaccinazioni con le ultime dosi portarono marcata astenia.

Azione terapeutica: attivante-risolvente su dolori e scariche a dosi medie, attivante e non risolvente a dosi alte.

CASO XII. — N. Caterina, a. 64.

Diagnosi: Colite cronica diffusa ulcerativa in fase anamebica, in soggetto già leishmaniotico.

L'autotilovaccinazione (serie di 12 diluizioni) fu iniziata dopo un vano tentativo di autoemoterapia. Nulla dopo due prime iniezioni. Alla terza seguì una netta riacutizzazione dei dolori al quadrante inferiore destro dell'addome (ceco-ascendente), la quale durò circa 24 ore. Dopo la quarta, insorgenza di dolori reumatoidi agli arti e di dolori gravativi al mesogastrio (tratto mediano del trasverso). Riacutizzazioni meno forti dei dolori all'addome destro si ebbero ancora dopo la V e la VI iniezione, mentre non seguirono più alle successive. Simultaneamente anche la dolorabilità spontanea andò circoscrivendosi al solo quadrante addominale inferiore sinistro. La singolare persistenza del dolore in questa regione (discendente, sigma) ci consigliò di rivedere le feci, con esito, stavolta, positivo per l'E. h. Si interpolarono allora una breve serie di iniezioni di emetina e 6 clisteri di Neolci. Riviste le feci dopo queste medicazioni, esse risultarono negative per l'E. h. Alcune delle ultime iniezioni di tilovaccino fatte nel frattempo accentuarono i dolori a sinistra.

Le condizioni generali della paziente durante tutto il periodo migliorarono discretamente.

Azione terapeutica: attivante-risolvente completa sul dolore al ceco e trasverso, parziale e discreta al sigma.

CASO XIII. — T. Santa, a. 43.

Diagnosi: Stipsi atonico-spastica da sigmocolite cronica in portatrice di blastocisti; localizzazioni patologiche del colibacillo (duodeno e urocisti). Lue.

L'autotilovaccinazione fu sospesa a metà cura, perchè le iniezioni accentuavano notevolmente i dolori artromuscolari e l'astenia della paziente e lasciavano invariate le condizioni addominali.

Azione terapeutica: nulla.

CASO XIV. — S. M. Anna, a. 39.

Diagnosi: Colite amebica cronica diffusa in fase anamebica ed in soggetto neurastenico-discrinico.

L'autotilovaccinazione fu iniziata che la paziente ci risultava da parecchio tempo in fase anamebica, seppur non del tutto esente da disturbi dolorosi addominali. Durante la

cura vaccinica si ebbe accentuazione dei dolori addominali, specie a sinistra, aumento delle scariche e marcata astenia.

L'esame delle feci ridivenne positivo per amebe.

Azione terapeutica: attivante, non risolvente su dolori e scariche.

CASO XV. — L. Maria, a. 45.

Diagnosi: Stenosi rettale di alto grado di probabile natura luetica.

Le vaccinazioni (serie di 12 diluizioni) furono tollerate ottimamente, senza alcun disturbo, se si eccettui qualche transitoria accentuazione dell'abituale astenia della paziente. Contemporaneamente alla autotilovaccinazione fu fatta anche una serie di 20 iniezioni di bijoduro di mercurio. I dolori addominali diminuirono fino a scomparire ed il meteorismo diminuì. Le temperature si ridussero a uno stato febbricolare. L'effetto complessivo fu confortante. Da notare, tuttavia, che due settimane dopo sospeso il trattamento vaccinico le temperature risalirono quasi al livello di prima.

Azione terapeutica: favorevole.

CASO XVI. — V. Carmela, a. 29.

Diagnosi: Colite amebica e lambliasi intestinale con associata sindrome astenico-nevrosica.

La prima iniezione di autotilovaccino, che fu fatta dopo raggiunta l'assenza di parassiti nelle feci, causò le seguenti modificazioni dei disturbi abituali: il dolore neuromialgico alla scapola sinistra, che da 48 ore era notevolmente tormentoso, si attenuò in serata e continuò a regredire per 3 giorni, fino quasi a scomparire; i disturbi intestinali si accentuarono, per aumento del numero delle scariche e per spiccata sensazione di disagio addominale; l'alito si fece fetido.

Durante il successivo trattamento, il dolore neuromuscolare si presentò più volte, ma soltanto accessionalmente; non se ne osservò la scomparsa completa. I dolori addominali si ridussero notevolmente. L'alvo volse verso la stipsi. Le dosi alte produssero astenia alquanto spiccata e senso di spezzatura. Nelle ultime fasi fu fatto pure un trattamento antiamebico, pur risultando il reperto coprologico positivo soltanto per cisti di lamblia.

Azione terapeutica: attivante, completamente risolvente sui dolori addominali e neuromialgici.

CASO XVII. — G. Maria, a. 24.

Diagnosi: Poliartrite reumatica salicilo-resistente, su terreno specifico, con probabile cofattore intestinale. Tonsillite cronica e linfadeniti subacute cervicali.

Le iniezioni di autotilovaccino produssero cefalea, senso di astenia, nausea, dolori all'epigastrio e al colon discendente, aumento del numero delle scariche; talvolta causarono netta accentuazione dei dolori alle articolazioni e all'emitorace, non però duratura, ed anzi spesso seguita da diminuzione e da discreto benessere. L'azione non fu però risolutiva. Si ebbe tumefazione di una linfoghiandola cervicale sinistra prima non tumefatta. Si sospese perciò il trattamento vaccinico.

Azione terapeutica: attivante, non risolvente sui dolori.

CASO XVIII. — M. Giuseppa, a. 47.

Diagnosi: Colite amebica in soggetto luetico e con precedenti linfadenitici.

A reperto coprologico negativo per amebe, ottenuto mediante vioformio, i dolori persistevano, specie quelli epigastrici, e s'accentuavano con i pasti. Un certo vantaggio si ottenne con preparati cloridropeptici. Si passò poi all'autotilovaccinazione. Questa fu tollerata senza disturbi e sembrò contribuire alla progressiva diminuzione dei dolori addominali, che si presentavano ormai soltanto in accessi rari e poco forti.

Azione terapeutica: apparentemente risolvente.

Riassumiamo le modificazioni osservate nel quadro clinico dei 18 casi trattati di colite cronica, fra i quali 5 erano di eziologia microbica, 7 di eziologia amebica da lungo in fase anamebica e 6 di eziologia amebica disinfestati di recente.

La tilovaccinazione può non essere seguita da alcuna sintomatologia reattiva, — in particolare, *produce soltanto raramente modica ipertermia*, — o,

quando scatena una reazione clinicamente apprezzabile, questa varia nei singoli soggetti e, nello stesso soggetto, anche dopo le singole iniezioni.

I sintomi che possono apparire o modificarsi con la reazione sono: la comparsa, l'accentuazione o la scomparsa di dolori addominali, risp. l'accentuazione seguita da riduzione di essi; l'aumento o la diminuzione, rispet. l'aumento seguito dalla diminuzione delle scariche intestinali; la cefalea, il vomito, le vertigini, l'irrequietezza e l'astenia; i dolori articolari e artromuscolari; la tumefazione di alcune linfoghiandole; le manifestazioni cutanee orticarioidi. Si noti, però, che per le ultime due categorie è facile trovare, nei rispettivi casi, svariate condizioni che ne facilitano l'insorgenza.

Con riferimento a quadri ed a situazioni morbose più particolari e, cioè, non presenti nella maggioranza dei casi, va ancora notato che:

1) in due casi, molto preoccupanti per le condizioni di anemia, la tilovaccinazione non ha impedito la ripresa emopoietica, favorendo anzi in uno la riduzione dell'epatomegalia epatitica;

2) in due altri non riattivò un processo brucellare superato di recente;

3) in un altro caso, si potrebbe pensare che la riaccensione di una malaria cronica non abbia coinciso soltanto casualmente con l'inizio della serie d'iniezioni vaccinanti;

4) il procedimento vaccinante ha causato in un caso la riaccensione di una stomatite, in un altro la comparsa di alito cattivo;

5) durante la tilovaccinazione sono riapparse forme vegetative o cistiche di E. h. nelle feci di 5 su 14 pazienti amebiasiche; fra queste cinque però soltanto qualcuna era da lungo tempo in fase anamebica.

In quanto all'azione terapeutica della tilovaccinazione, essa può essere: completa, con esito in guarigione; favorevole, ma parziale; apparentemente favorevole; non valutabile; nulla; o, infine, anche prevalentemente attivante. Sembra che i risultati più completi si ottengano nelle fasi da lungo anamebiche dell'amebiasi intestinale, ma i casi, ancora pochi, non consentono, se non una semplice impressione, e ciò specialmente se si consideri la ricomparsa, in certi casi, di amebe nelle feci.

B) Risultati della reazione emoclasica al tilovaccino.

Come è noto, al comportamento dei leucociti che segue all'iniezione di sostanze delle quali si pensi che possano avere potere antigenico si attribuisce un certo valore, in quanto la riduzione del numero dei globuli bianchi in toto e l'inversione della formula, accanto alle variazioni delle proteine totali e del loro vicendevole rapporto e alla caduta della pressione arteriosa, palesano un giuoco fra antigene iniettato e anticorpi specifici per quegli antigeni circolanti nell'organismo.

Nella pratica, ove il metodo ha acquistato, per merito di D'Amato, un certo valore diagnostico, che naturalmente trova i limiti di ogni procedimento biologico, ci si limita al solo conteggio dei globuli bianchi prima e 30 minuti dopo l'iniezione della sostanza sospetta antigenica.

I risultati della reazione emoclasica prima e 30 minuti dopo l'iniezione della prima dose di autotilovaccino (dil. 1/64) furono, in cinque casi, così costanti, che si credette lecito sospenderne l'ulteriore ricerca. Riporto nella tabella che segue questi risultati ed inoltre quelli conseguiti con un'iniezione di eterotilovaccino.

	Nome	Data	Leucociti prima dell'iniezione	Leucociti dopo l'iniezione
Autotilovaccino	R. Carmela . .	15 Marzo 1935	6.800	4.100
	R. Giuseppa . .	17 Aprile »	6.200	5.000
	R. Teresa . . .	16 Aprile »	4.200	3.100
	C. Sebastiana .	27 Marzo »	11.200	7.600
	R. Angelina. .	6 Maggio »	11.500	6.100
Eterotilovaccino	G. Agata . . .	7 Marzo »	6.300	4.800

Vediamo che l'iniezione di autotilovaccino provoca costantemente una reazione emoclasica molto netta; ma vediamo altresì che questa reazione si può avere anche dopo l'iniezione di eterotilovaccino, che, nel caso presentato, proveniva da un'altra colitica.

C) Risultati dell'intradermoreazione alla tilotossina.

Per saggiare la sensibilità della cute, e perciò anche dell'organismo, per la tilotossina, ho iniettato 0,1 cc. della tilotossina intracutaneamente.

Con l'autotilotossina ho avuto una reazione tanto uniforme in tutti i casi presi in esame, nel numero di otto, da ritenere superfluo di provocarla negli altri casi e da giustificare anche una descrizione unica delle modificazioni cutanee osservate.

L'iniezione di 0,1 cc. di autotilotossina provoca immediatamente la formazione del tipico ponfo pallido con aspetto di buccia di arancio.

Subito dopo l'iniezione e nell'ora che la segue si osserva che il ponfo rimane a lungo pallido, mentre attorno a lui va progressivamente estendendosi ed allargandosi una zona iperemica, compatta verso il centro e marmorizzata e con arborizzazioni dendritiche verso la periferia. Più esternamente ancora si rileva un distinto alone ischemico.

A distanza di sei ore dall'iniezione il ponfo è intensamente arrossato, infiltrato, allargato e tuttavia nettamente distinguibile dalla circostante iperemia, che, occupando una zona della grandezza di una moneta da 5 lire, non è sensibilmente maggiore di quanto era un'ora dopo l'iniezione; tuttavia i limiti esterni della zona iperemica sono sfumati, non dendritici e non sono marginati dall'alone ischemico.

A distanza di 24 ore dall'iniezione non si nota più la differenza fra arrossamento del ponfo e arrossamento della zona iperemica, ma tutta la chiazza è notevolmente più cupa, pur notandosi un graduale decrescere verso la periferia, che si è allargata fino alle dimensioni di una moneta da 10 lire.

Dopo 48 ore la chiazza iperemica si è allargata fino a superare, per 3/4 di cm. da ogni lato, la misura di una moneta da 20 lire. Essa è infiltrata e lo spessore dell'infiltrazione è più alto al centro che alla periferia. In questa fase si può osservare, in qualche raro caso, un modico ingrossamento di qualcuna delle linfoghiandole ascellari prossimiori. Qualche volta si può anche arrivare alla necrosi del punto di iniezione, tal'altra alla sola formazione di una vescicola centrale.

Successivamente la reazione va riducendosi per gradi, e 4-5 giorni dopo l'iniezione non residua altro che una piccola zona di color roseo.

Soggettivamente si ha, 3 ore dopo l'iniezione, vivo dolore locale fra tensivo e puntorio, dolore che va rapidamente attenuandosi e che non esiste più dopo 24 ore.

Da notarsi è che si possono osservare reviviscenze parziali della reazione locale dopo la somministrazione di dosi alte di tilovaccino o durante manifestazioni spontanee di ipersensibilità cutanee del tipo dell'orticaria.

Restava a vedere come reagisse la cute all'eterotilotossina, ed a questo scopo si passò all'iniezione di una eterotossina ad ognuna delle otto ammalate delle quali possedevo le tilotossine e ad altre ammalate, non gastroenteropatiche. I risultati dell'iniezione intracutanea di eterotilossina furono sempre pressochè identici a quelli ottenuti con l'autotilossina.

Sorgeva allora la domanda se la troppa concentrazione delle tossine impedisse il rivelarsi di sensibilità particolari e proprie di singoli oggetti. Si diluirono tutte le tilotossine fino a 1:50 e si innestarono contemporaneamente nella cute di ognuna delle mie malate l'autotilotossina diluita e tre eterotilossine diluite, ed ugualmente si fece in alcune degenti non gastroenteropatiche. I risultati furono perfettamente sovrapponibili, in tutti i casi, non rivelandosi alcuna differenza nella sensibilità cutanea per l'auto e per l'eterotilotossina.

Valutazioni critiche.

Esposte le modificazioni nella fenomenologia clinica e riferiti i risultati della reazione emoclasica al tilovaccino e dell'intradermoreazione alla tilotossina, occorre vagliarli serenamente, per giudicare se la tilovaccinazione può essere utile nella pratica, e se le osservazioni raccolte aprono nuovi problemi o indicano qualche nuova via più ricca di risultati.

Occorre anzitutto tener presente che cosa significhi ricorrere alla vaccinoterapia nell'enteropatie infettive.

Chi abbandona la somministrazione perorale di antisettici intestinali e si rivolge alla vaccinoterapia, crede che il destino spontaneo e quello terapeutico della forma infettiva intestinale non si risolva tanto nel lume dell'intestino, quanto nell'intimità delle sue pareti e nell'organismo in genere, ed accetta così implicitamente di agire sul terreno aperto dal Sanarelli allo studio della patologia intestinale. Il vaccino che noi somministriamo per via parenterale non agisce, infatti, direttamente sulla flora contenuta nel lume, ma sugli elementi istologici della parete intestinale e sull'organismo in toto, attivandone la resistenza contro i germi contenuti nel vaccino ed eventualmente anche contro i germi non contenuti nel vaccino. Non solo, ma da qualunque parte i germi siano penetrati nelle pareti intestinali, dal lume intestinale, attraverso la breccia aperta ad essi, p. e., dall'entamoeba histolytica o da un'ulcerazione di genesi anafilattica, da tergo, provenienti per via ematica o linfatica, ed ovunque siano essi annidati, giunti dall'intestino (stazioni linfatiche, fegato, per es.) o pronti a raggiungerlo per via ematica o linfatica (foci orali, p. e.), il vaccino parenterale li raggiunge attraverso l'azione attivante che svolge sui tessuti che stanno in contatto con essi. Con l'uso delle dosi progressivamente più alte si crede di evitare al protoplasma una scossa eccessiva, si crede cioè di educarlo a reagire utilmente alle tossine e ai corpi bat-

terici somministrati e quindi anche a quelli che sono la causa del processo morboso.

Veniamo ora al frutto delle nostre esperienze.

Nella nostra casistica di 18 casi abbiamo avuto, con la tilovaccinazione, in 11 casi risposta terapeuticamente utile, e fra questi, in 1 caso guarigione clinicamente completa; in 4 casi miglioramento o guarigione parziale chiaramente constatabile e in 6 casi miglioramento meno spiccato ed emergente soltanto dall'insieme, più che dalla sintomatologia intestinale. In 3 altri casi non fu possibile valutare l'azione terapeutica (per l'incertezza della sintomatologia o perchè fu sospeso, per condizioni esterne, il trattamento). In 1 caso mancò ogni azione, e, infine, in 3 casi l'azione fu prevalentemente attivante il processo intestinale.

Quali possono essere state le cause della parzialità del successo e dell'insuccesso?

Vogliamo, in questo lavoro, prescindere dalla considerazione che, a seconda dei casi e delle forme, possa l'importanza dei fattori infettivi essere superata da quella di altri fattori di colopatia cronica, e vogliamo nel nostro ragionamento assegnare all'infezione, primaria o sopravvenuta, una dignità preminente, convinti che essa le spetti effettivamente.

Le cause immunbiologiche della parzialità del successo possono allora risiedere da un lato nel *mezzo usato* o nella *maniera di somministrarlo*, da un altro lato nell'*individualità dei soggetti* trattati.

Per quanto riguarda il *mezzo e la sua somministrazione, una questione principale è quella della specificità della sua costituzione e della sua azione*, questione alla quale ci sembra si possa rispondere, — tenendoci ad una definizione clinica, non strettamente immunitaria della specificità, secondo la quale si può ritenere che un mezzo svolga azione specifica quando riesce ad attivare e risolvere elettivamente, se non esclusivamente, certi processi morbosi, e facendoci perciò guidare dai fatti clinico-biologici raccolti e dal ragionamento, — quanto segue:

Il mezzo può essere ritenuto specifico, oltre che per le considerazioni esposte nell'introduzione di questo lavoro, per i seguenti fatti, che presuppongono una sensibilità allergica per il tilovaccino:

1) Esso riesce frequentemente a modificare la sintomatologia intestinale, portando ad aumento dei dolori e del numero delle scariche, con significato di una riattivazione dei focolai.

2) Esso riesce talvolta a provocare risentimento di organi distanti, come suole succedere spontaneamente nelle fasi di riacutizzazione delle coliti, quali la stomatite, i dolori artromuscolari, la tumefazione di linfoghiandole, il dolore al fegato.

3) Esso scatena anche sindromi di ipersensibilità generale pria latenti, talvolta già alla prima iniezione, quali l'orticaria, il prurito, anche senza orticaria e, come qualche volta fu potuto constatare, la comparsa della proteosi di Oriel nelle urine.

4) Esso dà una reazione emoclasica nettamente positiva.

5) La sua tossina dà un'intradermoreazione positiva.

Altre questioni sono *se la specificità del mezzo sia individuale o generale, terapeuticamente sufficiente o insufficiente*, e, nell'ultimo caso, se la sua insufficienza sia dovuta al fatto che i fattori specifici siano mascherati da que-

gli aspecifici o alle modalità di somministrazione che non ne consentano la piena efficacia.

Abbiamo delle ragioni per ritenere che: 1) la specificità non sia strettamente individuale, e che 2) esistano, nel tilovaccino, numerosi fattori aspecifici.

Ad 1). — Abbiamo visto che l'eterotilovaccino ha svolto un'azione terapeutica, sia pure labile, nel caso n. 1.

Ugualmente anche la reazione emoclasica e l'intradermoreazione risultano positive anche con eterotilovaccino e, risp., con eterotilotossina.

Questi due fatti non sono incompatibili con la specificità generale d'azione, in quanto, se dimostrano che nelle feci di tutti gli enteropatici esistono molti germi e molti disintegrati alimentari allergizzanti in comune, non escludono che nelle feci del singolo paziente ne esistano di particolari, individuali.

Ad 2). — I disturbi che in un certo numero di ammalati abbiamo visti insorgere poco o quasi immediatamente dopo l'iniezione del tilovaccino, e specie quelli di natura prevalentemente nervosa, quasi il malessere, la cefalea, il vomito, le vertigini, le turbe della vasomotilità, l'astenia, andrebbero più facilmente riferiti ad una tossicità diretta del tilovaccino, piuttosto che interpretati quali sicuri fenomeni allergici.

Analogamente, anche l'evoluzone dell'intradermoreazione, per la sua fase di iperemia immediata ad anello con l'ischemia prolungata del centro e della periferia e, subito dopo, per il frequente e tipico aspetto marmorizzato, suggerisce il fondato sospetto che, nella tilotossina, oltre agli antigeni specifici che regoleranno l'ulteriore allargarsi ed infiltrarsi della zona iperemica, esistano anche sostanze tossiche aspecifiche fortemente lesive per i capillari, appartenenti con ogni probabilità alla gamma delle sostanze istaminosimili (H-sostanze), delle quali sappiamo che, a seconda della concentrazione raggiunta nella intimità della cute, danno direttamente o indirettamente (attraverso lesioni dei tessuti ambienti) costrizione o dilatazione dei capillari.

Possiamo, quindi, ritenere che, nel tilovaccino, le sostanze capaci di risvegliare nell'organismo una reazione specifica siano, con ogni verosimiglianza, mescolate ad altre sostanze tossiche ed aspecifiche, probabilmente alquanto numerose.

Per quanto concerne la *modalità* ed in primo luogo *la via di somministrazione* del tilovaccino, dobbiamo confessare che, edotti dall'esperienza fatta colla vaccinoterapia endovenosa della brucellosi, abbiamo a malincuore scelto la via endomuscolare, sapendo che per questa è meno facile riscuotere reazioni immunitarie utili specifiche, ma non ci siamo sentiti di somministrare per vena il tilovaccino, per il suo contenuto in tossina coli, della quale ci era nota, dalla bibliografia, la virulenza, talora estrema. Del resto, i risultati dell'intradermoreazione ed i disturbi precoci da tilovaccino ci confermarono in questo atteggiamento prudenziale, nel quale rimarremo finchè non avremo prodotto un tipo di tilovaccino che sia ancora meno tossico di quello usato in queste ricerche e che abbia nello stesso tempo conservato la sua attività.

Anche il ritmo di somministrazione può essere stato causa di sregolata attività immunitaria provocata dal nostro tilovaccino, benchè seguissimo le distanze comunemente usate (pochi giorni di intervallo dopo le prime iniezioni e man mano più giorni di intervallo dopo le dosi maggiori), ma con-

viene tener presente che, non essendo il tilovaccino se non eccezionalmente piretogeno e non agendo esso sulla febbre preesistente, ci veniva a mancare uno dei principali criteri per distanziare adeguatamente e individualmente le singole iniezioni, per stabilirne il numero complessivo e per graduarne le dosi. Ora, è certo che intervallo, numero e grandezza delle dosi hanno grande importanza nel mantenere o potenziare un processo immunitario specifico messo in moto con la vaccinazione, ed è sicuro che la non individuale applicazione di questa può compromettere l'ingranaggio dei fattori immunitari specifici e sommergerli nel disordine reattivo provocato da dosi inadeguate, e siano pure queste involontarie ed inevitabili.

Vediamo, per conseguenza, che anche le modalità di somministrazione. così come ci furono imposte necessariamente, non sono state certo le più favorevoli ad evidenziare l'azione specifica svolta dal tilovaccino, nè ad irrobustirla e potenziarla di fronte a quelle aspecifiche e tossiche contemporaneamente provocate.

I fattori risiedenti nell'individualità dei soggetti trattati possono a loro volta costituire altrettante cause di incompletezza della reazione utile, di reazione inutile o anche prevalentemente attivante i processi morbosi. Essi fattori si distinguono in *locali e generali.*

Per quanto ai fattori *locali*, una condizione alla quale ci sembra debba essere data notevole importanza è quella, dominante in tutti i nostri casi, della grande cronicità dell'affezione intestinale al momento dell'inizio della cura vaccinante. Questa cronicità porta come conseguenza a un profondo turbamento funzionale dei vari tessuti costituenti le pareti intestinali. Tale turbamento può non essere uguale lungo tutto il colon, e più facilmente esso è ineguale, a seconda della frequenza e della gravità con la quale le lesioni, — per il modificarsi, nella lunga durata della malattia, delle recettività locali, — si spostano da un tratto all'altro dell'intestino e colpiscono le varie zone.

Per il quesito che ci siamo posti, ci interessa soltanto rilevare che i tessuti lesi della parete intestinale possono essere sì profondamente alterati, da non essere più capaci di una reversione completa o anche soltanto parziale alla loro funzione immunitaria. Viceversa, va ritenuto possibile che, accanto a zone irrimediabilmente torpide, a reattività ipo- od anergica, vi siano zone in preda a processi vivaci e con reattività iperergica, e di questa varietà del comportamento locale è dato, nella nostra casistica, qualche esempio (caso XII).

Vero è che tali differenze locali esistono in tutte le infezioni con localizzazioni multiple, ma è difficile che si raggiungano le alte differenze che si hanno, in certi casi, nell'intestino, a meno che non siano affezioni molto croniche, p. es. la tubercolosi. Ora, ci sembra ovvio pensare che la vaccinoterapia abbia in questa condizione, come precisamente nella tubercolosi, particolarissime difficoltà da superare, in quanto le dosi che si danno sono uniche e l'azione è generale, mentre gli effetti possono essere differenti nelle varie zone, attivanti in alcune localizzazioni e risolventi in altre. Non vogliamo dire che il compito sia insolubile, ma soltanto che esso richiederebbe possibilità di orientamento dosimetrico più esatto di quello che, per le ragioni esposte più sopra, fu possibile.

È opportuno renderci teoricamente chiari i principali fattori istofunzionali locali di prestazione immunitaria, il turbamento che essi subiscono per il processo morboso e le modificazioni che essi possono subire per l'attivazione vaccinica.

Il primo fattore, cioè l'*integrità dell'epitelio intestinale*, è già stato menzionato nell'introduzione di questo lavoro, ed abbiamo spiegato come anche la sola alterazione funzionale di esso, nel senso di una turbata permeabilità alle sostanze contenute nel lume intestinale, potesse ritenersi causa di danno per gli elementi costituenti le pareti intestinali. Aggiungeremo ora che anche una diminuita permeabilità dell'epitelio o dei tessuti che lo sostituiscono nelle parti ulcerate per quanto proviene dalla parete e tende a raggiungere il lume intestinale, e cioè per batteri e tossine provenienti per tramite del sangue e del circolo linfatico, da altre parti dell'organismo, ci sembra possa divenire ugualmente dannosa agli elementi parietali. In entrambi le condizioni, infatti, questi vengono ad essere in contatto con una quantità eccedente di batteri e di sostanze tossiche e per un tempo più lungo che di norma.Nel caso della diminuita permeabilità verso il lume, inoltre, è supponibile che anche elementi a motilità propria quali i leucociti, possano trovare un maggiore ostacolo, sicchè ne risultà meno efficace la loro azione nel lume.

Il secondo fattore è dato dalla trama *reticoloistiocitaria* e dagli *elementi linfatici della mucosa e della sottomucosa*, ai quali spettano importantissimi compiti strettamente immunitari, quali la fagocitosi, la batteriolisi, la detossicazione, da espletarsi in sito su quei germi e su quelle sostanze che ad essi provengono dal lume e da tergo. Svolgono un'azione similare pure gli elementi che provengono dal circolo sanguigno e che, per lo stesso richiamo per il quale hanno abbandonato il circolo, tendono poi a passare nel lume, ove continueranno l'azione iniziata negli interstizi parietali. Ma agli elementi della trama reticolo-istiocitaria tocca anche la funzione di contribuire a dare al movimento dei liquidi interstiziali una direzione, evitando l'accumulo di sostanze dannose agli elementi costituenti la parete intestinale. Le direzioni nelle quali i liquidi interstiziali intraparietali vanno avviati sono due: quella verso il lume, ed in questa vanno normalmente l'acqua e le sostanze che servono per l'epitelio e per le sue secrezioni, i batteri e le tossine che, provenienti dall'organismo, devono essere eliminati per l'intestino e gli elementi ematici formati portatori di enzimi utili alla digestione e di funzioni antibatteriche (fagocitosi); e quella verso i vasi linfatici e sanguigni, ed in questa si avviano di norma i prodotti della digestione, dopo essere stati convenientemente elaborati e detossicati, i reliquati reutilizzabili dei secreti intestinali e delle ghiandole annesse ed eventualmente quegli elementi ematici formati che non soccombettero nell'esercitare le proprie funzioni digestive ed antinfettive nel lume intestinale.

La sopravvenuta lesione intestinale turba certamente queste delicate ed importanti funzioni del tessuto reticoloistiocitario. Restringendoci alle alterazioni funzionali che hanno un più stretto significato immunitario, diremo che la fagocitosi, la batteriolisi, la detossicazione, la eliminazione dei germi e delle tossine, l'apporto di elementi ematici saranno più o meno adeguati alle necessità dei tessuti, ma faremo nel contempo notare che queste stesse funzioni, per sè bene avviate, potrebbero essere agevolate o frustrate dalla velocità che gli elementi reticolari, in sinergia dinamica coi fattori circolatori, contribuiscono ad imprimere ai liquidi interstiziali. P. es., un potere batteriopessico e fagocitario diminuito sarà anche meno efficace, se la propulsione dei liquidi e con essi delle sospensioni, sarà accelerata, o viceversa, potrà in parte essere compensato da un rallentamento delle correnti lacunari, e ciò per il minore, risp. maggiore tempo disponibile all'effettuazione della funzione pessica e fagocitaria. Inoltre, siccome certuni atteggiamenti funzionali degli elementi reticoloistiocitari sono legati a determinate condizioni morfologiche degli elementi, il processo morboso fondamentale, la flogosi per cause infettanti, può imprimere ad essi alterazioni, oltre che morfologiche, anche funzionali durature e denitive. Attitudini funzionali minorate e ristrette sono certamente quelle degli elementi reticolari andati incontro alla trasformazione fibrosa, la quale può seguire non soltanto a processi flogistici veri e propri, ma anche semplicemente alla fagocitosi o alla impregnazione con sostanze tossiche irritanti e stagnanti nelle lacune.

Della fisiopatologia del terzo fattore, i *capillari sanguigni*, tocchiamo soltanto la questione della permeabilità, collegata strettamente, ma non sempre consensualmente, con la funzionalità del tessuto reticolare della trama. In analogia con quanto è già stato detto per l'epitelio intestinale, possiamo vedere nell'aumento della permeabilità dei capillari a germi o tossine del circolo un motivo di maggior danno per gli elementi delle pareti intestinali, ma, a differenza di quanto abbiamo esposto per l'epitelio, dobbiamo riconoscere che dal sangue possono arrivare agli spazi interstiziali dell'intestino, oltre a quantità di germi e di tossine che sono minori di quelle che provengono dall'intestino, anche sostanze antibatteriche, antitossiche ed elementi ematici, sicchè, fatta eccezione per le invasioni massive, siamo propensi a dare all'aumentata permeabilità dal sangue agli in-

terstizi parietali un valore patogeno soltanto quando intervengano altri fattori, p. es. l'inerzia della trama reticolare e la diminuita permeabilità dell'epitelio (o dei tessuti che lo sostituiscono nelle zone disepitelizzate) dagli interstizi parietali al lume, entrambi fattori capaci di arrestare ed accumulare nella parete, come in una spugna, il materiale tossi-infettante.

Per contro ed a majori, è logico dare maggior valore patogenetico locale alla diminuita permeabilità dei capillari ai tossici e germi provenienti dal lume intestinale e diretti verso il circolo sanguigno.

Una osservazione va fatta, ad ogni modo, la quale pone limiti al potere delle pareti dei capillari da un lato e dell'epitelio intestinale e risp. dei tessuti che lo sostituiscono (fondo dell'ulcera) dall'altro di trattenere, per una diminuita permeabilità verso il sangue, rispettivamente verso il lume, sostanze e liquidi entro la parete, ed è che i liquidi e le sostanze raccolti nelle lacune interstiziali, qualora raggiungano una certa pressione, possono sfuggire verso i canalicoli linfatici che comunicano apertamente con gli spazi lacunari. Naturalmente, nemmeno queste vie sono sempre ugualmente pervie, ma possono anch'esse essere ostrutte per ispessimenti dell'endotelio, per linfangiti e per ingorghi dei noduli ai quali affluiscono.

Passati così in rassegna i principali fattori di equilibrio fisiopatologico dei tessuti della parete intestinale fra di loro e nei confronti del contenuto del lume intestinale e del sangue circolante, possiamo rappresentarci il meccanismo di azione della tilovaccinoterapia come segue:

Il vaccino contenente germi, prodotti batterici e prodotti di una desintegrazione anormale degli alimenti provoca una reazione in quei tessuti che sono recettivi per una data dose di uno o di più componenti il vaccino, e non in altri tessuti.

Gli stessi tessuti, però, che reagiscono alle prime dosi attive di un determinato componente p. e. del bacterium coli, e che tenderebbero nelle successive iniezioni a piegare verso atteggiamenti indicanti una desensibilizzazione avviata, possono, invece, in un secondo tempo essere stimolati e portati a reagire verso dosi, allora raggiunte, di un altro componente, p. e. dell'enterococco di Thiercelin, e tale attivazione può a sua volta mantenere viva la recettività anche per il primo componente. Ecco, allora, che la pluralità dei componenti diventa una causa di difficoltà nel dosare il vaccino in toto e quindi di perturbamento nella reattività, anche bene avviata, degli elementi tissulari di fronte a qualche antigene, per il quale perciò non si arriverà ad una risoluzione.

Dei singoli elementi tissulari, la reazione trascina in primo luogo gli elementi reticoloistiocitari, perchè ad essi gli antigeni arrivano direttamente per la via sanguigna e perchè essi sono i prestatori più importanti della resistenza immunitaria tissulare, ma essa trae ben presto in compassione gli endoteli capillari e l'epitelio intestinale, rispettivamente i tessuti che lo sostituiscono al fondo delle ulcere e delle erosioni.

La reazione ottimale, agli scopi terapeutici totalmente risolutiva, sarà in genere quella che porterà modificazioni: che aumenteranno la permeabilità dell'endotelio capillare nella direzione dal sangue agli interstizi enteroparietali per le sostanze antibatteriche ed antitossiche, purchè relativamente prevalenti su eventuali batteri o tossine, e per gli elementi ematici formati e che diminuiranno, invece, quella in direzione verso il sangue per i germi e per le tossine; che attiveranno il potere pessico e fagocitario degli elementi reticoloistiocitari ed aumenteranno la loro forza aspirante-premente sui liquidi interstiziali, avviandoli in direzione del lume; che aumenteranno la permeabilità dell'epitelio intestinale nella direzione dagli interstizi al lume

per i germi, per le tossine e per gli elementi ematici formati e diminuiranno invece quella in direzione dal lume agli interstizi per i germi e le tossine. Questo tipo di reazione non è che un'accentuazione coordinata della particolare funzione dell'intestino di eliminare particelle sospese nel sangue. Essa accentuazione è in genere più facile ad ottenersi per via ematica, e può avvenire tanto in via primaria, quanto in via secondaria, cioè, in questo secondo caso, dopo una fase negativa di riattivazione dei focolai corrispondente ad un'accentuazione transitoria dell'equilibrio patologico stabilitosi nei tessuti dell'intestino.

Le modificazioni che caratterizzano la reazione riattivante sono opposte in tutto a quelle della reazione risolutiva or ora descritta. A proposito dell'aumento della permeabilità dell'epitelio per tossine e germi dal lume agli interstizi, modificazione che fa parte del complesso di riattivazione, va rimarcato fin d'ora ch'esso costituisce una causa di difficoltà nella dosatura del vaccino, in quanto ci sfugge la quantità di germi e tossine che, varcato l'epitelio o passati i tessuti che lo costituiscono ove manca, si assomma nell'azione a quella somministrata per iniezione.

Di detta permeabilità della mucosa intestinale in rapporto a situazioni o movimenti di resistenza immunitaria si occupano, oggi, molti lavori (Besredka, Zironi, Magrassi).

Va però fatta un'aggiunta riguardo alle modificazioni reattive risolutive e riattivanti, e cioè, va tenuta presente la possibilità che endotelio, reticoloistiociti ed epitelio reagiscono non coordinatamente. In questo caso dobbiamo considerare, nel qualificare risolutiva o riattivante una reazione, l'effetto locale sulle pareti intestinali e l'effetto generale sull'organismo. Poichè, mentre nelle condizioni su esposte di *equilibrio reattivo coordinato* ciò che è riattivante localmente si ripercuote nello stesso senso anche sull'organismo in toto, sui singoli organi, sui foci e sulle colonizzazioni di germi, e viceversa per ciò che è risolutivo, nell'*equilibrio reattivo locale incoordinato* si possono dare condizioni che rendono una reazione riattivante soltanto localmente e non generalmente.

Per esempio, l'aumento della permeabilità dell'epitelio alle tossine ed ai germi che provengono dal lume e passano agli interstizi enteroparietali, quando non è associato nè ad aumento del potere pessico, fagocitante e detossicante degli elementi linfo-reticoloistiocitari, nè ad aumento della permeabilità della parete dei capillari alle stesse sostanze tossiche ed agli stessi germi dagli interstizi al sangue circolante, finirà col causare reazioni riattivanti soltanto localmente, sotto forma di riprese flogistiche, di iperplasie reattive, di orientamento fibroblastico e fibroso del mesenchina giovane, di iperemie per dilatazione ab externo dei capillari, di pericapillariti ecc. ecc. Pure a una riattivazione locale intestinale si arriva nel caso, supposto, che il vaccino mobilizzi da un focus una certa quantità di germi o di tossine e che aumenti, per essi, la permeabilità dell'endotelio capillare in direzione del sangue agli interstizi, ma non causi contemporaneamente un aumento, per le stesse sostanze, della permeabilità dell'epitelio dagli interstizi al lume: l'arresto dei germi e delle tossine provenienti da tergo e prementi sull'epitelio impervio ne potrà causare la necrosi e la caduta, con formazione di zone di disepitelizzazione, oltre che, beninteso, provocare le reazioni locali su menzionate.

Entriamo così necessariamente a considerare *le reattività al vaccino di singoli organi racchiudenti germi e tossine*. Clinicamente è ben difficile di-

stinguere se i fenomeni morbosi da essi presentati significhino una reazione diretta al vaccino o indiretta, attraverso la mobilizzazione dei germi o tossine intestinali, ma entrambi i modi vanno ammessi. Così, come abbiamo supposto una reazione incoordinata, contrastante fra i vari tessuti della parete, dobbiamo ammettere che anche i vari foci dai quali partono germi e tossine enterotropi e le varie colonizzazioni verso le quali muovono batteri che si trovano nelle pareti intestinali possano reagire, in via diretta o indiretta, coordinatamente o incoordinatamente, vuoi nei confronti vicendevoli, vuoi nei confronti della reazione risultante globale della parete intestinale, verso l'organismo in toto.

Ne viene, per il caso della reazione incoordinata, che lo smistamento di tossine e germi non è orientato in una sola direzione, nel senso cioè della generale convergenza dall'organismo verso il lume intestinale o nel senso della sola diffusione dal lume intestinale verso l'organismo, ma subisce spinte contrastanti, arresti e ritorni e, conseguentemente, causa accumulo di sostanze nocive e perciò riacutizzazioni all'altezza di singoli organi o di singoli parti dell'intestino.

Cito, come esempio delle conseguenze che, secondo l'interpretazione di MAGRASSI, può avere a distanza uno stato di modificata permeabilità delle pareti intestinali, le ricerche di DE ANTONI, il quale, in conigli vaccinati contro il tifo, scomplementati con novirudina e infettati, ottenne gravissime lesioni renali ed assenza di lesioni intestinali.

Soltanto accettando per la tifovaccinazione un meccanismo d'azione così complesso, possiamo spiegarci l'insorgenza, in taluni soggetti, di pure sintomatologie reattive locali intestinali, in altri di manifestazioni puramente generali, in altri di sofferenze di determinati organi, — fra i quali vanno segnalati specialmente il fegato, le linfoghiandole, gli organi orofaringei, le articolazioni, — in altri, infine, di quadri composti di segni intestinali, organici e generali.

Ed ecco che questa *varietà reattiva dei singoli tessuti componenti la parete intestinale lesa da un lato e dei foci e delle colonizzazioni microbiche dall'altro, — reazione pluritissulare e pluriorganica, — ci appare essere oltre che una dimostrazione dell'intricato equilibrio patologico che si crea nel colitico cronico, un altro ostacolo ad un'adeguata dosatura del vaccino.*

A questo proposito, va discusso un fatto emergente con bastante evidenza dalla nostra casistica, ed è il ridiventar positivo del reperto di Entamoeba histolytica nelle feci di un certo numero (5 su 14 amebiasiche) delle nostre pazienti, delle quali alcune si trovavano in fase anamebica da molti mesi. Quale significato spetta a questo fatto? Dobbiamo credere che il parassita sia stato espulso dalle pareti per una rinnovata capacità reattiva dei tessuti, nei quali si era annidato ed i quali ora lo avrebbero espulso quale un corpo estraneo, spingendolo, nella più forte corrente dei liquidi interstiziali, oltre l'epitelio e oltre i tessuti costituenti il fondo delle ulcere, oppure che la vaccinazione abbia riattivato il processo morboso, fiaccato i tessuti e dato indirettamente impulso alla virulenza del parassita, che, moltiplicatosi, sarebbe apparso anche nelle feci? Per quanto in alcuni casi la ricomparsa delle amebe sia avvenuta senza aumento dei disturbi, tuttavia temiamo che si sia trattato di riattivazione del processo morboso più intensa di quanto non fosse augurabile. Il fatto in sè, oltre ad essere una preziosa dimostrazione della delicatezza dei compiti della vaccinoterapia delle coliti e della necessità di trovare dei criteri

di dosatura nell'applicazione della stessa, è notevole perchè mette in rilievo il fattore tissulare nella resistenza all'ameba e perchè indica rapporti fra azione lesiva amebica e microbica, se quella cresce quando i tessuti ambienti subiscono uno stimolo eccessivo del vaccino, anche se questo non contiene prodotti amebici, come fu nei casi di colite da lungo tempo in fase anamebica.

L'aver valutato il ripresentarsi di amebe istolitiche nelle feci dei tilovaccinati ci porta a ricordare, quali altri fattori intestinali di vaccinoresistenza, l'esistenza di altre parassitosi (lambliasi, tricomoniasi, blastocistosi, elmintiasi), di infezione colibacillare del duodeno e di gastroenteroptosi generale di alto grado.

E come abbiamo collegato il destino dell'infezione-infestione e della reazione intestinale alla partecipazione di organi distanti, così ci sia lecito, a conclusione, trovare nelle condizioni generali dei nostri soggetti, con grande frequenza tarate o comunque cattive, un altro fattore della patogenesi delle forme croniche colitiche e del meccanismo d'azione del vaccino. Spesseggiano, infatti, nell'anamnesi le scrofole e le linfadeniti (7 casi), i mali orali e rinofaringei (3 casi) e la lue, mentre in un caso figura la leishmaniosi pregressa ed in un altro la rachitide: tutte malattie, delle quali sappiamo quanto profondamente intacchino la resistenza globale dell'organismo in genere e la funzionalità di determinati tessuti in particolare (mesenchimi giovani).

Dopo quanto abbiamo esposto, la rarità del pieno successo terapeutico della tilovaccinazione ci appare intelliggibile, in quanto il successo presuppone molte condizioni permittenti, intestinali e generali, quali sono emerse per contrasto nella ricerca di quelle ostacolanti una reazione favorevole.

Conclusioni.

1) L'autotilovaccinazione provoca negli enteropatici infettivi — coliti croniche uni- e polimicrobiche e amebiche in fase anamebica — sintomi indicanti una reazione focale intestinale, un risentimento di organi a distanza, una sensibilità generale, una reazione emoclasica ed una positività dell'intradermoreazione con l'autotilotossina, i quali consentono di giudicare che nelle feci esistono sostanze per le quali l'organismo palesa una sensibilità particolare, che si può ritenere clinicamente specifica.

2) La specificità delle sostanze non è individuale, in quanto positività dell'emoclasia e dell'intradermoreazione si hanno anche con eterovaccino ed eterotossina fecali. I componenti specifici sono, inoltre, commisti a numerosi componenti aspecifici, svolgenti, cioè, azione tossica diretta e non agenti attraverso un meccanismo allergico.

3) La rarità del pieno successo terapeutico, che tuttavia è raggiungibile, può trovare la sua spiegazione, oltre che nel mascheramento dei componenti specifici per opera di quello aspecifici, in parte nelle difficoltà che si incontrano nel dosare e spaziare le iniezioni vaccinanti e nella necessità, per ora non superata, di dover seguire la via endomuscolare, ed in parte anche in fattori risiedenti nelle particolarità del processo morboso e nell'individualità dei soggetti trattati.

4) Le particolarità patomorfologiche e patofisiologiche del processo colico che pesano nel determinismo vaccinoreattivo e terapeutico e che spesso lo rendono inefficace sono:

a) la cronicità grande delle forme curate conferente stabilità al nuovo

equilibrio patologico locale e condizionante diversità di grado, di tipo e di reattività delle varie lesioni intestinali;

b) la compromissione nel processo morboso e nella reazione di più tessuti (epitelio, trama linfoistiocitaria, capillari) e di più organi (foci, colonizzazioni microbiche), l'essere, con altre parole, l'affezione e la reazione pluritissulari e pluriorganiche;

c) la sensibilità variabile da tessuto a tessuto e da organo ad organo e variabile di fronte ad ognuna ed al complesso delle sostanze contenute nella singola dose vaccinante;

d) la esistenza di altre parassitosi o di infezione del duodeno.

Ad *a*) *b*) e *c*) è collegata una grande difficoltà di dosare e spaziare le iniezioni vaccinanti, difficoltà che appare particolarmente in reazioni incoordinate dei vari tessuti ed organi e che è accresciuta dall'impossibilità di sapere fino a che punto un eventuale aumento della permeabilità dell'epitelio intestinale ai germi ed alle tossine del lume costituisca una causa di incremento di germi e tossine alla dose data parenteralmente.

5) Nei nostri soggetti possono infine essere state concause di difficoltato esito terapeutico le seguenti condizioni dell'individualità somatica generale: la gastroenteroptosi marcata, la rachitide, la frequenza della scrofola, i mali orofaringei, la lue terziaria, la pregressa leishmaniosi.

Catania, 15 gennaio 1936-XIV.

RIASSUNTO.

L'A. riferisce sulla fenomenologia clinica di 18 casi di colite cronica microbica e di colite amebica in fase anamebica trattati con autotilovaccino, sulla reazione emoclasica con auto- ed eterotilovaccino e sull'intradermoreazione con auto- ed eterotilotossina.

Partendo dalle ricerche e dalle vedute del Sanarelli sulla patogenesi delle enteropatie infettive, e considerato, in tal ordine di fatti e di idee, che il vaccino agisce direttamente sulle pareti intestinali e soltanto indirettamente sul contenuto del lume, l'A. esamina i fatti osservati, traendone argomenti per intendere il meccanismo di azione della tilovaccinazione e di resistenza ad essa. In particolare ritiene che la tilovaccinazione trovi limiti alla sua applicazione nella pluralità degli antigeni e nella pluralità dei tessuti e degli organi partecipanti al processo morboso ed alla reazione al vaccino, in quanto implicano una grande difficoltà nel dosare e spaziare le iniezioni vaccinanti.

BIBLIOGRAFIA.

Bargen. *Collected Papers of the Mayo Clinics*, f. 20, p. 240, 1928.
Rankin, Bargen e Bine. *Colon, Rectum and Anus*. Saunders, Philadelphia, 1934.
Besredka e Wahl. Bruxelles-méd., 1935.
Hurst. *Med. Essays and Adresses*, 1924, p. 150; Brit. Med. Journal, 25 aprile 1931.
Burril B. e Crohn. Cit. da F. Gallart Mones e D. Sanjuan. I Congresso internazionale di Gastroenterologia, Brusselle. Atti, pag. 528.
Rachwalsky. Deutsche med. Wochenschr., 1930, II, p. 1952.
Bergmann. *Funktionelle Pathologie*. Springer, 1932.
Bensaude. Arch. p. les mal. de l'app. dig. et de la nutrition, 1934.
Weinberg. Comptes rendus de la Société de Biologie, 1925.
Besredka. *Immunisation locale*. Masson, 1925.
Zironi. Boll. I. S. M., 1926.
De Antoni V. Boll. I. S. M., 12, 534, 1933.
Magrassi F. *L'immunità locale, tissurale e cellulare*. I. S. M., 1935.

IV.

R. Università degli Studi di Roma
Clinica delle malattie infettive e contagiose
Direttore: Prof. T. Pontano

Il liquor dei tetanici dal punto di vista chimico. (*)

Dott. Raffaello Liberti, aiuto medico degli Ospedali.

Il tetano rappresenta una infermità clinicamente già ben nota agli antichi, che ad essa diedero infatti il nome. Ippocrate stesso ha lasciato tali dati clinici che pur oggi possono permettere una giusta diagnosi e una esatta prognosi.

E nell'evo antico come nel medio, e nel moderno la ricerca su tale malattia mai languì, e senza citare l'enorme lista di coloro che ad essa si dedicarono con vero amore, basterà ricordare quelle che possiamo considerare le date miliari nella conoscenza della sua intima natura.

Esse sono: 1884 in cui Carle e Rattone ne dimostrano la natura infettiva; 1885 in cui Nicolajer ne scopre l'agente causale che nel 1889 Kitasato riesce a coltivare e 1890 in cui Knud Faber dimostra la esotossina tetanica. Onde allo stato attuale delle nostre conoscenze possiamo definirlo espressione clinica di tossicosi encefalo midollare da esotossina del bacillo di Nicolajer.

È quindi il tetano una malattia del sistema nervoso e giustamente sorprende come rarissime e tardive siano state le ricerche su quel mezzo, che in tali infermità ha spesso dato preziosi ragguagli cioè il liquor.

È solo infatti nei testi più recenti e completi che appena si parla di esso. A. Schittenhelm lo definisce limpido e normale anche nella pressione e nello stesso senso si esprimono Camus e Gournay e il nostro Silvestrini.

Occorre ricercare con pazienza e con cura nella bibliografia medica per trovare un piccolo gruppo di sporadici ricercatori che si siano dedicati a tale argomento, taluni interessandosi solo della chimica e della citologia, altri solo della biologia del medesimo e di solito negli animali.

Su consiglio del nostro Maestro prof. Pontano e invogliati dalla scarsezza, rarità e incompletezza di reperti abbiamo creduto quindi opportuno riprendere lo studio del liquor nei tetanici.

E tale studio abbiamo eseguito sulla costituzione chimica e citologica, ripromettendoci di estenderlo poi alla natura biologica di esso.

(*) Tale lavoro costituì oggetto di comunicazione nella seduta 30-XI-1935 della R. Accademia Medica di Roma.

Comportamento del liquor dei tetanici dal punto di vista chimico e citologico.

Contributo bibliografico. — Come già abbiamo accennato, sono pochissimi coloro che si sono interessati dell'argomento. Forse a ciò non è estranea la facilità diagnostica della infermità tale da non stimolare alla ricerca di conferme di laboratorio, e la difficoltà tecnica della puntura lombare in soggetti in preda ad opistotono costante, esaltato intermittentemente da crisi spastiche, unita alla necessità di raccogliere una quantità di liquor abbondante per le diverse indagini.

Infatti gli stessi I. Sabrazès, P. Flye Sainte Marie e R. de Grailly, che hanno riferito il 9-12-24 alla Société de Biologie de Bordeaux sulla costituzione del liquor in 28 casi di tetano sono stati costretti a limitare le ricerche al tasso di albumina, glucosio, urea e cloruri, e all'esame del sedimento e ciò neppure su tutti. Chè se infatti l'albumina e l'urea fu da essi ricercata sulla quasi totalità dei casi, per il glucosio riferiscono solo 5 ragguagli, per i cloruri 4, e per il sedimento 8.

Prima di essi è stato possibile rinvenire soltanto le conclusioni di una relazione svolta su tale argomento all'Accademia di Medicina di Parigi il 29 dicembre 1914 da P. Sainton e Maille. Essi riferiscono che:

1) il liquor cefalo rachidiano dei tetanici non è sede di alcuna reazione linfocitaria ed è assolutamente sterile;

2) l'assenza di reazione linfocitaria concorda con l'assenza dell'albumina;

3) esiste una proporzione assai notevole di glucosio.

Per J. Sabrazès, P. Flye Sainte Marie, R. de Grailly:

1) non vi è iperalbuminosi, e il tasso di albumina oscilla tra 0,05 e 0,30;

2) la quantità di urea è normale (0,10-0,20) o lievemente superiore alla norma (0,50);

3) i cloruri oscillano nei 4 casi esaminati attorno alla dose media e cioè tra 7,20 e 8,40;

4) il glucosio è stato sempre in quantità superiore alla norma oscillando nei 5 casi esaminati da un minimo di 0,58 a un massimo di 1,36;

5) il numero dei linfociti è normale.

Infine nel recente e completissimo trattato sul liquor, di Kafka, colà ove sono riferiti gli studi di Kahler sul comportamento delle sostanze riducenti, si legge che queste, se aumentano nel liquor in quelle infermità in cui appaiono aumentate nel sangue è pur vero che in talune infermità aumentano nel liquor senza che vi sia aumento nel sangue e tali sono la epilessia, l'encefalite, la corea, lo stadio acuto della poliomielite, il tumore cerebrale e il tetano.

Contributo personale. — Tale breve rassegna bibliografica non accenna al comportamento delle globuline nè ad eventuali ricerche sull'andamento delle curve colloidali, ond'è che ci siamo proposti di studiare in maniera sistematica il liquor dei casi, che sarebbero venuti al nostro esame nel corrente anno scolastico.

Il nostro studio è stato portato: 1) sull'albumina, che abbiamo dosato col metodo dell'acido tricloroacetico; 2) sul glucosio che abbiamo dosato estemporaneamente col colorimetro di Zeiss; 3) sulle reazioni di Boveri-Pandy-Nonne-Weichbrodt eseguite col metodo classico; 4) sulla curva colloidale ricercata col metodo delle diluizioni di mastice eseguito sia secondo Goebel che secondo Emanuel; 5) in qualche caso sull'urea dosata col metodo di Olivieri; 6) in qualche caso sui cloruri dosati con la soluzione titolata di nitrato d'argento; 7) sull'esame microscopico del sedimento centrifugato; 8) sui caratteri organolettici.

Abbiamo ricercato se nell'archivio esistesse qualche esame in proposito. ma non siamo riusciti a trovare che 4 esami parziali che qui riassumo:

Caso I. — L. Gaetano, di a. 6. Viene ricoverato il 26-VIII-1930 al secondo giorno di tetano generalizzato con esito in guarigione; non è stato sierizzato. Per via sottoccipitale, in narcosi Keleneterea, alla temperatura corporea di 37°,5, si estrae liquor limpido incoloro, il cui esame dà il seguente risultato:

Albumina: 0,20 ‰; Glucosio non aumentato; R. Nonne: negativa; R. Pandy: negativa. Sedimento: parecchie emazie, linfociti in numero normale.

Caso II. — M. Augusto, di anni 51. Viene ricoverato il 19-I-1931 al terzo giorno di tetano generalizzato da puntura da chiodo al piede, con esito in guarigione. Paziente non sierizzato. Per via sottoccipitale alla temperatura corporea di 38°, si estrae liquor limpido, incoloro, privo di reticolo e di sedimento spontaneo il cui esame dà il seguente risultato:

Albumina: 0,08 ‰; Glucosio: 0,75 ‰; Sedimento: rari linfociti.

Caso III. — A. Stamura, di anni 65. Viene ricoverata il 23-IV-1933 al secondo giorno di tetano generalizzato da ulcere varicose infette, con esito in guarigione. Paziente non sierizzato. Per via lombare, alla temperatura corporea di 36°,9 si estrae liquor limpido, incolore, privo di reticolo e di sedimento spontaneo, il cui esame dà il seguente risultato:

Albumina: 0,16 ‰; R. Nonne: negativa; R. Pandy: negativa; Sedimento: rari linfociti.

Caso IV. — B. Roberto, di anni 12. Viene ricoverato il 20-II-1933 al secondo giorno di tetano generalizzato da puntura di ferro spinato al piede sinistro, con esito letale nello stesso giorno. Paziente sierizzato.

Per via lombare alla temperatura corporea di 37°,5 si estrae liquor limpido, incoloro, senza reticolo nè sedimento spontaneo, il cui esame dà il seguente risultato:

Albumina: normale; R. Nonne: negativa; R. Mastice: negativa; Sedimento: qualche rara emazia, qualche linfocito.

*
* *

A questi casi facciamo seguire quelli che hanno costituito materiale diretto della nostra ricerca.

Caso V. — G. Maria, di anni 39. Viene ricoverata il 3-XI-1934 al 5° giorno di tetano, generalizzato da lesione dell'alluce destro, con esito letale al 21° giorno per tetano cerebrale. Paziente non sierizzata. Per via lombare, alla temperatura corporea di 39° si estrae liquor, limpido, incoloro, con scarso sedimento ematico, ma privo di reticolo, il cui esame dà il seguente risultato:

Albumina: 0,20 ‰; Glucosio: 1 ‰; R. Boveri: negativa, R. Nonne: negativa; R. Pandy: negativa; R. Weichbrodt: negativa; R. Mastice: (Goebel-Emmanuel) negative; Sedimento: numerose emazie, non leucocitosi.

Caso VI. — A. Anna, di anni 9. Viene ricoverata il 5-XII-1934 al 5° giorno di tetano generalizzato da puntura di spina al piede destro con esito in guarigione. Paziente non sierizzata. Per via lombare, alla temperatura corporea di 38°, si estrae liquor limpido.

incolore, privo di reticolo con scarso sedimento ematico, il cui esame dà il seguente risultato:

Albumina: 0,18 ‰; Glucosio: 0,90 ‰; R. Boveri: negativa; R. Nonne: negativa; R. Pandy: negativa; R. Weichbrodt: negativa; R. Mastice (Goebel-Emmanuel) negativa; Sedimento: numerose emazie, non leucocitosi.

Caso VII. — C. Riccardo, di anni 50. Viene ricoverato il 9-XII-1934 al 3° giorno di tetano generalizzato da ferita all'alluce sinistro con esito letale al 16° giorno per broncopolmonite sinistra. Paziente non sierizzato. Per via lombare, alla temperatura corporea di 37°,5, si estrae liquor tinto uniformemente in rosa, privo di reticolo con scarso sedimento ematico, il cui esame dà il seguente risultato:

Albumina: 0,48 ‰; Glucosio: 0,70 ‰; R. Boveri: positiva; R. Nonne: lieve albescenza; R. Pandy: negativa; R. Weichbrodt: negativa; R. Mastice: (Goebel) 30.000; R. Mastice: (Emanuel) 20.000; Sedimento: numerose emazie, non leucocitosi.

Caso VIII. — M. Paolo, di anni 65. Viene ricoverato il 26-II-1935 al secondo giorno di tetano generalizzato da ferita alla mano destra con esito letale al 4° giorno per broncopolmonite. Paziente non sierizzato. Per via lombare, in etere-narcosi, alla temperatura corporea di 37°,5, si estrae liquor lievemente torbido privo di reticolo, con scarso sedimento ematico, il cui esame dà il seguente risultato:

Albumina: 0,22 ‰; Glucosio (26-2, alla sera): 0,80 ‰; Glucosio (1-3, al mattino, a digiuno): 0,65 ‰; Cloruri: 8,50 ‰; Urea: 0,21 ‰; R. Boveri: negativa; R. Nonne: negativa; R. Pandy: negativa; R. Weichbrodt: negativa; R. Mastice (Goebel-Emmanuel): negativa; Sedimento: numerose emazie, non linfociti

Caso IX. — V. Domenico, di anni 11. Viene ricoverato il 3-3-1935 alla prima giornata di tetano generalizzato da ferita infetta dell'alluce sinistro, con esito mortale dopo poche ore. Paziente sierizzato. Per via lombare, in eterenarcosi, alla temperatura corporea di 37°,5 si estrae liquor limpido, incoloro, privo di reticolo e di sedimento, il cui esame dà il seguente risultato:

Albumina: 0,20 ‰; Glucosio: 1 ‰; Urea: 0,28 ‰; R. Boveri: negativa; R. Nonne: negativa; R. Pandy: negativa; R. Weichbrodt: positiva; R. Mastice (Goebel-Emmanuel): negativa; Sedimento: rarissimi linfociti.

Caso X. — T. Luciano, di anni 3. Viene ricoverato il 28-5-1935 al quarto giorno di tetano generalizzato da piccola ferita infetta del ginocchio sinistro con esito in guarigione. Paziente non sierizzato. Per via lombare, in etere-narcosi, alla temperatura corporea di 37°,2 si estrae liquor limpido, privo di reticolo e di sedimento, il cui esame dà il seguente risultato:

Albumina: 0,15 ‰; Glucosio: 1,25 ‰; Cloruri: 7 ‰; Urea: 0,20 ‰; R. Boveri: negativa; R. Nonne: negativa; R. Pandy: negativa, R. Weichbrodt: positiva; R. Mastice (Goebel-Emmanuel): negativa; Sedimento: rarissimi linfociti, rarissime emazie.

Caso XI. — G. Teodorico, di anni 15. Viene ricoverato il 27-VI-1935 al II giorno di tetano generalizzato da ferita al piede sinistro con esito in guarigione. Paziente non sierizzato. Per via lombare, in narcosi cloroformica, alla temperatura corporea di 39° si estrae liquor limpido, incoloro, privo di reticolo e di sedimento, il cui esame dà il seguente risultato:

Albumina: 0,20 ‰; Glucosio: 1,10 ‰; Cloruri: 7,50 ‰; R. Boveri: negativa; R. Nonne: negativa; R. Pandy: negativa; R. Weichbrodt: positiva; R. Mastice (Goebel-Emmanuel): negativa; Sedimento: rarissimi linfociti.

Caso XII. — P. Arnaldo, di anni 14. Viene ricoverato il 22-7-1935 al II giorno di tetano generalizzato da ferita infetta della mano sinistra, con esito in guarigione. Paziente non sierizzato. Per via lombare, in narcosi cloroformica, alla temperatura corporea di 37°,5 si estrae liquor limpido, incoloro, privo di reticolo e di sedimento, il cui esame dà il seguente risultato:

Albumina: 0,15 ‰; Glucosio: 1,60 ‰; Urea: 0,20 ‰; Cloruri: 5,50 ‰; R. Boveri: negativa; R. Nonne: negativa; R. Pandy: negativa; R. Weichbrodt: positiva; R. Mastice (Goebel-Emmanuel): negativa; Sedimento: rari linfociti.

Caso XIII. — F. Elisa, di anni 31. Viene ricoverata l'8-8-1935 al II giorno di tetano generalizzato d'origine puerperale, con esito letale in quarta giornata. Paziente non sierizzata. Per via lombare, alla temperatura corporea di 38° si estrae liquor limpido, incoloro, privo di reticolo e di sedimento, il cui esame dà il seguente risultato:

Albumina: 0,20 ‰; Glucosio. 0,85 ‰; R. Boveri: negativa; R. Nonne: negativa; R. Pandy: negativa; R. Weichbrodt: negativa, R. Mastice (Goebel-Emmanuel): negativa; Sedimento: rare emazie, rarissimi linfociti.

Caso XIV. — C. Assunta, di anni 26. Viene ricoverata il 14-8-1935 al secondo giorno di tetano generalizzato di probabile origine ginecologica, con esito letale poche ore dopo. Paziente sierizzata poco prima.

Per via lombare, in narcosi cloroformica, alla temperatura corporea di 38° si estrae liquor limpido, incoloro, privo di reticolo e di sedimento, il cui esame dà il seguente risultato:

Albumina: 0,15 ‰; Glucosio: 1,40 ‰; Urea: 0,44 ‰; Cloruri: 7,50 ‰; R. Boveri: positiva; R. Nonne: negativa; R. Pandy: negativa; R. Weichbrodt: positiva; R. Mastice (Goebel-Emmanuel): negativa; Sedimento: rari linfociti.

Caso XV. — S. Enrica, di anni 2. Viene ricoverata il 16-8-1935 al III giorno il tetano medico generalizzato con esito letale poche ore dopo. Non sierizzata. Per via lombare, alla temperatura corporea di 38°, si estrae liquor limpido incolore, privo di reticolo e di sedimento, il cui esame dà il seguente risultato:

Albumina: 0,18 ‰; Glucosio: 1 ‰; Cloruri: 7 ‰; Urea: 0,50 ‰; R. Boveri: positiva; R. Nonne: negativa; R. Pandy: negativa; R. Weichbrodt: positiva; R. Mastice (Goebel-Emmanuel): negativa; Sedimento: rarissimi linfociti.

Caso XVI. — P. Armando, di anni 32. Viene ricoverato il 25-8-1935 alla III giornata di tetano generalizzato da ferita al piede destro con esito in guarigione. Paziente sierizzato poco prima.

Per via lombare, in narcosi cloroformica, alla temperatura corporea di 37°,4 si estrae liquor limpido, incoloro, privo di reticolo e di sedimento, il cui esame dà il seguente risultato:

Albumina: 0,15 ‰; Glucosio: 1 ‰; Cloruri: 8 ‰; Urea: 0,25 ‰; R. Boveri: positiva; R. Nonne: negativa; R. Pandy: negativa; R. Mastice (Goebel-Emmanuel): negativa; Sedimento: rarissimi linfociti.

Caso XVII. — B. Bruno, di anni 4 1/2,. Viene ricoverato il 25-8-1935 al primo giorno di tetano generalizzato da ferita infetta all'alluce sinistro con esito in guerigione. Paziente non sierizzato.

Per via lombare, in narcosi cloroformica, alla temperatura corporea di 38°, si estrae liquor limpido, incoloro, privo di reticolo e di sedimento, il cui esame dà il seguente risultato:

Albumina: 0,10 ‰; Glucosio: 1,15 ‰; Cloruri: 7 ‰; Urea: 0,34 ‰; R. Boveri: positiva; R. Nonne: negativa; R. Pandy: negativa; R. Weichbrodt: positiva; R. Mastice: (Goebel-Emmanuel): negativa; Sedimento: rarissimi linfociti.

Caso XVIII. — S. Ferdinando, di anni 12. Viene ricoverato il 2-9-1935 al III giorno di tetano generalizzato da piccola ferita da punta al piede sinistro con esito letale. Paziente non sierizzato.

Per via lombare; in narcosi cloroformica, alla temperatura corporea di 38°,5, si estrae liquor limpido, incolore, privo di reticolo e di sedimento, il cui esame dà il seguente risultato:

Albumina: 0,11 ‰ +; Glucosio: 1,30 ‰; Cloruri: 8 ‰; Urea: 0,51 ‰; R. Boveri: positiva; R. Nonne: negativa; R. Pandy: negativa; R. Weichbrodt: positiva; R. Mastice (Goebel-Emmanuel): negativa; Sedimento: rarissimi linfociti.

Caso XIX. — D. Aristide, di anni 29. Viene ricoverato il 18-9-1935 alla IV giornata di tetano generalizzato da ferita del piede sinistro con esito in guarigione. Paziente non sierizzato.

Per via lombare, alla temperatura corporea di 37°,2, si estrae liquor limpido, incoloro, privo di reticolo e di sedimento, il cui esame dà il seguente risultato:

Albumina: 0,15 ‰ Glucosio: 0,65 ‰; Cloruri: 7,5 ‰; Urea: 0,31 ‰; R. Boveri: positiva; R. Nonne: negativa; R. Pandy: negativa; R. Weichbrodt: positiva; R. Mastice (Goebel-Emmanuel): negativa; Sedimento: alcune emazie rarissimi linfociti.

Caso XX. — P. Libero, di anni 18. Viene ricoverato il 20-9-1935 alla IV giornata di tetano generalizzato da ferita alla mano destra, con esito in guarigione. Paziente sierizzato con due fiale di siero prima per profilassi e poi per cura.

Per via lombare, alla temperatura corporea di 37° si estrae liquor incoloro, limpido, privo di reticolo e di sedimento, il cui esame è del seguente risultato:

Albumina: 0,15 ‰; Glucosio: 0,75 ‰; Cloruri: 8 ‰; Urea: 0,62 ‰; R. Boveri: negativa; R. Nonne: negativa; R. Pandy: negativa; R. Weichbrodt: positiva; R. Mastice (Goebel-Emmanuel): negativa; Sedimento: rari linfociti.

Caso XXI. — N. Margherita, di anni 30, viene ricoverata il 3-10-1935 al II giorno di tetano generalizzato di incerta origine, con esito letale. Paziente non sierizzata.

Per via lombare alla temperatura corporea di 37°,5 si estrae liquor incoloro, limpido, privo di reticolo e di sedimento, il cui esame dà il seguente risultato:

Albumina: 0,15 ‰; Glucosio: 0,60 ‰; Cloruri: 7 ‰; Urea: 0,40 ‰; R. Boveri: negativa; R. Nonne: negativa; R. Pandy: negativa; R. Weichbrodt: positiva; R. Mastice (Goebel-Emmanuel): negativa; Sedimento: rari linfociti.

L'insieme dei dati surriferiti riassumiamo nella seguente tabella unitamente ad alcune caratteristiche dei casi stessi.

Considerazioni.

Dall'esame della tabella risulta che noi abbiamo portato la nostra osservazione su n. 21 casi di tetano, di cui n. 7 in soggetti femminili, di età varia da un minimo di 2 ad un massimo di 65 anni, di varia gravità in quanto n. 11 hanno avuto esito in guarigione e n. 10 esito letale talora rapido, talora ritardato, in conseguenza del tetano stesso o di sue complicanze (broncopolmonite, tetano cerebrale). Tetani tutti di origine nota (tranne il 1°, il 15° e il 20°) e per lo più da ferite all'estremità (mani e piedi), quasi tutti vergini di profilassi e di cura serica tranne 5 casi (4°, 9°, 14°, 16°, 20°) che avevano ricevuto siero curativo per via sottocutanea.

Le deduzioni che si possono trarre sono le seguenti:

1) La quantità di albumina ha oscillato da un minimo di grammi 0,08 a un massimo di gr. 0,22. Non si nota quindi mai iperalbuminosi. Non consideriamo infatti tale il quantitativo di gr. 0,48 avuto nel caso 7° perchè una discreta quantità di sangue mista al liquor ha influenzato certamente tale risultato.

2) La quantità di glucosio nei 19 casi esaminati ha oscillato fra un minimo di gr. 0,60 e un massimo di gr. 1,60. Cioè nei nostri casi, così come in quelli già riferiti da altri ricercatori, esiste costante iperglicorrachia.

Tale sintomo pare a Sainton e Maille si attenui se la malattia si aggrava. Per quanto non abbiamo seguito tale lato del problema mediante quotidiane determinazioni, pure possiamo affermare che non esiste rapporto fra entità della glicorrachia e gravità della malattia in quanto glicorrachie molto alte si possono ottenere così in casi molto gravi come in casi particolarmente benigni e viceversa. Inoltre nel caso 18°, al mattino del giorno della morte, in preda a segni di netto peggioramento, la glicorrachia si mantenne a gr. 1,30 ‰ come alla entrata in reparto, mentre nel caso 17° in 16ª giornata di malattia a prognosi ormai sicuramente favorevole la glicorrachia discese a gr. 1 ‰ unitamente al farsi negative delle reazioni di Boveri e di Weichbrodt.

Caso	Sesso	Età	Esito	Temp.	Siero	Narcosi	Alb.	Gluc.	Clorur.	Ure	Boveri	Nonne	Pandy	Esic	Mastic.	SEDIMENTO
1°	M.	6	Buono	37°,5	No	Eterea	0,20	Norm.				—	—		—	Numerose emazie, pochi linfociti
2°	M.	51	Buono	38°	No	—	0,08	0,75							—	Rari linfociti
3°	F.	65	Buono	36°,9	No	—	0,16					—	—		—	Id.
4°	M.	12	Letale	37°,5	Sì	—	Norm.					—			—	Qualche emazia e linfociti
5°	F.	39	Letale	39°	No	—	0,20	1			—	—	—	—	—	Numerose emazie, pochi linfociti
6°	F.	9	Buono	38°	No	—	0,18	0,90			—	—	—	—	—	Id.
7°	M.	50	Letale	37°,5	No	—	0,48	0,70			+	+	—	—	333.000 20.000	Id.
8°	M.	65	Letale	37°,5	No	Eterea	0,22	0,80	8,50	0,21	—	—	—	—	—	Id.
9°	M.	11	Letale	37°,5	Sì	Eterea	0,20	1		0,28	—	—	—	+	—	Rari linfociti e rare emazie
10°	M.	3	Buono	37°,2	No	Eterea	0,15	1,25	7	0,20	—	—	—	+	—	Rare emazie e rari linfociti
11°	M.	15	Buono	39°	No	Clorof.	0,20	1,10	7,50		—	—	—	+	—	Rari linfociti
12°	M.	14	Buono	37°,5	No	Clorof.	0,15	1,60	5,50	0,20	—	—	—	+	—	Id.
13°	F.	31	Letale	38°	No	—	0,20	0,85			—	—	—	—	—	Rare emazie e rari linfociti
14°	F.	26	Letale	38°	Sì	Clorof.	0,15	1,40	7,50	0,44	+	—	—	+	—	Rari linfociti
15°	F.	2	Letale	38°	No	—	0,18	1	7	0,50	+	—	—	+	—	Id.
16°	M.	32	Buono	37°,4	Sì	Clorof.	0,15	1	8	0,25	+	—	—	+	—	Id.
17°	M.	4	Buono	38°	No	Clorof.	0,10	1,15	7	0,34	+	—	—	+	—	Id.
18°	M.	12	Letale	38°,5	No	Clorof.	0,11	1,30	8	0 51	+	—	—	+	—	Id.
19°	M.	29	Buono	37°,2	No	—	0,15	0,75	7,5	0,31	+	—	—	+	—	Alcune emazie, rari linfociti
20°	M.	18	Buono	37°	Sì	—	0,15	0,75	8	0,62	+	—	—	+	—	Rari linfociti
21°	F.	30	Letale	37°,5	No	—	0,15	0,60	7	0,40	—	—	—	+	—	Id.

Dati questi, che, insieme ai succitati, fanno conchiudere non esservi diminuzione di glucosio nell'aggravamento, e che ciò si verifica invece in prossimità del ritorno alla norma, di pari passo con l'affievolirsi della manifestazione tetanica.

I. Sabrazès, P. Flye Sainte Marie, R. de Grailly seguendo W. Mestrezat, attribuiscono l'iperglicorrachia alla ipertermia.

Tale ipotesi non tiene conto che il tetano è malattia pressochè apiretica, che diviene iperpiretica solo in occasione di interessamento cerebrale come ha notato il Liberti in recente lavoro, il che quindi non giustificherebbe la costanza della iperglicorrachia. La nostra casistica inoltre non conforta tale ipotesi in quanto le glicorrachie più alte abbiamo osservato con temperatura appena sopra l'ordinaria (caso 12°) o talmente modiche (casi 9°, 10°, 14°, 15°) da non meritare il titolo di iperpiretiche.

Kahler poi considerando che la iperglicorrachia è nel tetano indipendente dalla iperglicemia, la attribuisce ad uno stato irritativo del sistema nervoso centrale.

Ma R. F. Vaccarezza, A. I. Vaccarezza, I. Peroncini, studiando la funzione glico-regolatrice su 22 casi di tetano, hanno riscontrato iperglicemia a digiuno in 14 e positiva la prova della iperglicemia provocata in altri tre, concludendone che il sistema glico-regolatore è in sofferenza nella intossicazione tetanica. E seguendone l'esempio, anche noi abbiamo eseguito in alcuni casi la glicemia a digiuno avendone i seguenti risultati:

Caso		glicorrachia		glicemia digiuno	
Caso VI	—	glicorrachia: 0,90	—	glicemia digiuno: 0,80	
» VII	—	» 0,70	—	» » 0,67	
» VIII	—	» 0,80	—	» » 0,55	
» IX	—	» 1,00	—	» » 1,20	
» X	—	» 1,25	—	» » 1,75	
» XI	—	» 1,10	—	» » 1,25	
» XII	—	» 1,60	—	» » 1,50	
» XIII	—	» 0,85	—	» » 0,75	
» XVI	—	» 1,00	—	» » 1,35	
» XVII	—	» 1,15	—	» » 0,80	(25-8-35)
» XVII	—	» 1,10	—	» » 1,50	(9-9-35)
» XVIII	—	» 1,30	—	» » 1,50	(2-9-35)
» XVIII	—	» 1,30	—	» » 1,10	(6-9-35)
» XIX	—	» 0,75	—	» » 1,05	
» XX	—	» 0,75	—	» » 1,20	

che concordano in parte con lo studio precitato. Ne concludiamo in linea di massima che la iperglicorrachia è espressione di un turbamento generale della funzione glicoregolatrice, che, se è in misura modesta si dimostra solo nel liquor, interessa anche il sangue per cifre superiori. Quale la causa di questo turbamento? Kahler dice lo stato irritativo del sistema nervoso generale e noi, concordando con questo concetto, lo confortiamo ricordando che l'anatomia patologica del tetano ci dimostra uno stato di iperemia di tutto il sistema nervoso. È quindi, secondo noi, il turbamento della funzione glicoregolatrice conseguenza di uno stato irritativo dei centri regolatori, indotto dalla iperemia del sistema nervoso centrale stesso. E a tal modo di vedere ci spinge:

a) La constatazione di una iperglicorrachia nelle stasi cerebrali.

b) La constatazione che uguale manifestazione anatomica si riscontra

i i quelle infermità come la epilessia, l'encefalite, l'apoplessia, la corea, la poliomielite, che condividono con il tetano il sintomo della iperglicorrachia.

c) La quantità dei cloruri negli 11 casi esaminati ha oscillato fra 7 ‰ e 8,50 ‰ cioè attorno ai limiti normali. Solo in un caso (12°) si è riscontrata una diminuzione.

d) La quantità di urea nei 12 casi esaminati ha oscillato nei limiti normali tra 0,20 ‰ e 0,34 ‰ in 7 casi.

È stata trovata aumentata nei casi 14° (0,44 ‰), 15° (0,50 ‰), 18° (0,51 ‰), 20° (0,62 ‰), ma nei due primi di essi (14° e 15°) la morte si verificò dopo poche ore onde non è da escludersi che tali cifre siano da attribuirsi ad alterazione premortale del ricambio in quei due casi.

e) Le globuline non hanno presentato alcun aumento al saggio delle reazioni di Nonne e di Pandy, che sono state eseguite in tutti i casi. Non può avere infatti valore la positività della Nonne nel caso 7° in quanto il liquor era misto a sangue.

Al saggio invece della reazione al permanganato di Boveri, facendo astrazione dal suddetto caso 7°, ben 7 casi hanno reagito con una pronta positività che si rende egualmente manifesta, e in ben 12 casi, al saggio della reazione al sublimato di Weichbrodt.

Tale positività della Weichbrodt e della Boveri in discordanza con la negatività della Nonne e della Pandy depone per la presenza di globuline di origine cerebrale cioè derivate da disfacimento di elementi cerebrali (Pisani).

Tale fatto non è in rapporto col sesso, nè con la età, nè con la temperatura, nè con la gravità del male, e se sembra più frequente nei casi sottoposti a narcosi, la presenza di esso anche nei casi non narcotizzati fa escludere ogni rapporto.

f) Le reazioni colloidali eseguite sia col metodo di Goebel che di Emmanuel non hanno mai presentato alcunchè di caratteristico. È infatti da non considerarsi la curva avuta nel caso 7° perchè falsata dalla presenza di sangue.

g) L'esame microscopico del sedimento non ha mai presentato alcunchè di speciale: sempre rarissimi linfociti normali, cui talora si sono aggiunte emazie da attribuirsi però alla tecnica della puntura.

h) Mai variazioni del colorito e della coagulabilità, nè presenza di reticolo o di sedimento tranne in quei casi in cui, nonostante la tecnica più precisa, non si potè evitare il mescolarsi di un certo numero di emazie.

Conclusioni.

Dall'esame chimico e citologico del liquor di 21 casi di tetano risulta che:

1) la iperglicorrachia è costante e dovuta ad un turbamento del metabolismo dei carboidrati, espressione a sua volta di irritazione tossica dei centri nervosi;

2) la iperazotorrachia vi può essere, ma è rara;

3) la iperglobulinosi rilevata dalle reazioni di Boveri e Weichbrodt è frequente ed è giusta espressione della lesione tossica delle cellule nervose.

RIASSUNTO.

L'A. ha studiato il liquor di 21 tetanici dal punto di vista chimico e citologico.

Le sue osservazioni portate sui caratteri organolettici, sul sedimento, sul quantitativo di albumina, glucosio, cloruri, urea, globuline e sulla reazione del mastice lo portano a concludere per la costanza della iperglicorrachia, il cui significato spiega, per la frequenza di una iperglobulinosi dimostrata dalla positività della reazione di Boveri e più spesso di quella di Weichbrodt e per la possibilità di una iperazotorrachia.

BIBLIOGRAFIA.

CAMUS e GOURNAY. *Tetanos* in *Nouveau Traité de Médecine* di ROGER-WIDAL-TEISSIER.
FENESTRE e GÉRARD. Compt. rend. de la Soc. de Biologie, 21-10-1916.
KAFKA V. Die Zerebrospinalflüssigkeit, 1930.
LIBERTI R. *Il tetano cerebrale* in Minerva Medica, a. XXVI, vol. II, n. 29.
PONTANO T. *Le malattie da infezione.*
PISANI. *Le alterazioni del liquor* in *Diagnostica delle malattie del sistema nervoso*, di G. FUMAROLA.
SABRAZÈS J., P. PLYE SAINTE MARIE e R. DE GRAILLY. *Le liquide céphalorachidien des tétaniques* in Compt. rend. de la Soc. de Biologie, 9-XII-1924, pag. 1407.
SAINTON P. e MAILLE. *Il liquor dei tetanici* in Presse Médicale, n. 1, 1915.
SILVESTRINI. *Tetano* in *Trattato di medicina interna* di A. CECONI.
SCHITTENNELM A. *Tetano* in *Trattato di medicina interna* di MOHR e STAEHELIN.
VACCAREZZA R. F., VACCAREZZA A. J., PERONCINI J. *La funzione glicoregolatrice nel tetano* Revue sud-americaine de Médecine et de Chirurgie. Tome II, n. 10, ottobre 1931.

Roma, settembre 1935.

Roma, 1936 - Stab. Tip. Armani di M. Courrier C. FRUGONI, dir. - A. POZZI, resp.

Anno XLIII Roma, 1° Novembre 1936 - XV Num. 11.

"IL POLICLINICO"

SEZIONE MEDICA
fondata da GUIDO BACCELLI
diretta dal prof. CESARE FRUGONI
Clinico Medico di Roma.

SOMMARIO

LAVORI ORIGINALI

I.

Istituto di Clinica Medica della R. Università di Milano
Direttore: Prof. L. Zoja.

Ricerche sulle modificazioni della glicemia in seguito ad iniezione di insul'na e contemporanea introduzione di glucosio.

Nota I. — Negli stati normali.

Dott. Paolo Levi, assistente.

La comparsa sul n. 62 della *Presse Médicale* del 1935 di un interessante lavoro di O. Postranecky sugli utili risultati da lui ottenuti con lo studio dell'influenza dell'assorbimento di glucosio nella glicemia durante l'azione dell'insulina è stato il motivo per il quale sono state iniziate nella Clinica delle ricerche in proposito, per consiglio del mio Maestro, prof. Zoja. E mentre al collega Bresadola venivano affidate le indagini nell'importante campo del diabete, a me spettava lo studio nei soggetti normali e in quelli affetti da ipertiroidismo.

Sarà necessario che premetta all'esposizione delle indagini qualche considerazione sul significato di questa nuova prova, riferendomi allo studio che Postranecky ha compiuto sia nei normali che nei diabetici.

Anzitutto la tecnica che detta l'A. è pure quella che io ho esattamente seguita. Al mattino l'ammalato riceve a digiuno una iniezione intramuscolare di 20 unità di insulina e contemporaneamente beve 20 gr. di glucosio sciolto nell'acqua. Si preleva il sangue per la glicemia a digiuno, poi 30, 45, 90 minuti dopo la iniezione d'insulina e somministrazione di glucosio.

Novanta minuti dopo l'inizio della prova si danno nuovamente 20 gr. di glucosio nell'acqua, senza ripetere l'iniezione d'insulina e si fanno i prelievi di sangue al 120°, 180° e 240° minuto. In più ho ricercato nei campioni d'urine corrispondenti ai prelievi di sangue l'eventuale presenza di glucosio. La determinazione della glicemia è stata fatta col metodo di Bang. In tutti i miei casi ho effettuato anche due altri esami: quello della glicemia seguita per 4 ore dopo somministrazione di 20 gr. di glucosio a digiuno e dopo 90 minuti dall'inizio della prova (senza iniezione di insulina) e quello della glicemia pure seguita per 4 ore dopo sola iniezione di insulina di 20 unità per via intramuscolare.

Stando alle ricerche di Postranecky, le reazioni glicemiche dopo iniezione semplice di insulina già mostrano un differente comportamento nei normali e nei diabetici, negli uni l'organismo non reagendo che di poco e la glicemia mostrando un lieve abbassamento, negli altri, invece, salvo che nei casi lievi, la reazione essendo completamente differente per la caduta della glicemia in rapporto con la gravità del diabete. Ma le differenze fra normali e diabetici sono più accentuate e l'interesse risulta perciò ancor maggiore quando si segua il nuovo procedimento: iniezione di 20 unità di insulina a digiuno e contemporanea ingestione di 20 gr. di glucosio e ripetuta ingestione della stessa dose di glucosio dopo 90 minuti (1).

Allora nel normale si osservano due cuspidi, l'una al 30° e l'altra al 120° minuto dell'esperienza, e di queste la prima è superiore al tasso glicemico iniziale di 34 mmgr., la seconda di 25 mmgr.; la glicemia cade un po' più presto che dopo somministrazione di solo glucosio e dopo la terza ora l'abbassamento si arresta. Nel diabetico, invece, la prima cuspide sale più in alto (61 %) che nel normale, e, quello che più interessa, la seconda cuspide presenta diverso comportamento secondo la gravità del diabete. Mentre nel diabete leggero il secondo massimo supera di 44 mmgr. % il livello iniziale, in quello di media gravità lo supera di appena 5 mmgr., in quello molto grave la glicemia continua la sua caduta senza che la seconda elevazione sia più percettibile e può raggiungere valori così bassi da provocare disturbi.

Nel normale, sempre secondo le esperienze di Postranecky, la forma della curva glicemica dopo la somministrazione a due riprese di glucosio senza insulina, appare presso a poco con le stesse caratteristiche di quella da glucosio e insulina; nel diabetico, invece, l'influenza dell'insulina prevale tanto più quanto la forma diabetica è grave e la glicemia continua ad abbassarsi nonostante la somministrazione di glucosio; la curva, quindi, è completamente diversa da quella che si ottiene dopo somministrazione di glucosio senza insulina. Nel corso del trattamento, poi, se il diabete migliora anche la risposta alla prova glucosio-insulina si avvicina alla normale; di qui tutta l'importanza della esperienza, oltre che ai fini diagnostici, anche ai fini della

(1) A onor del vero, già in una pubblicazione comparsa sull'« Arch. des Mal. de l'app. dig. et de la Nutr. » del 1929, Moutier e Camus hanno proposto un metodo d'esplorazione un po' confrontabile con quello di Postranecky, metodo ch'essi hanno chiamato « prova dell'iper-ipoglicemia insulinica provocata » o dell'« ipoglicemia insulinica sperimentale dopo ingestione di glucosio », nella quale si associa alla classica prova dell'iperglicemia provocata da assorbimento di 50 gr. di glucosio un freno all'ascensione della glicemia mediante iniezione simultanea di 20 Unità di insulina. Con questo procedimento hanno potuto apprezzare la riduzione dei valori ottenuti precedentemente con la comune prova dell'iperglicemia provocata semplice, pur con un assoluto parallelismo fra i nuovi valori e quelli.

prognosi e in ciò sta la sua superiorità rispetto alle altre prove da solo carico di glucosio o da sola somministrazione di insulina.

Bastano per il momento questi accenni prima che riferisca i risultati delle esperienze compiute su individui normali; in seguito potrò meglio indagare sul significato delle varie prove.

Ho eseguito le ricerche su sette soggetti sicuramente normali, nei quali avevo precedentemente dosato il glucosio nel sangue a digiuno, assicurandomi dell'assenza di glicosuria anche dopo i pasti, soggetti nei quali non esistevano lesioni epatiche, cardiache o renali, normotesi. In tutti questi ho eseguite le tre prove secondo la tecnica indicata, non in giorni consecutivi, ma distanziando almeno di quarantotto ore le tre prove.

Senza entrare in dettagli anamnestici, trattandosi di soggetti che si possono considerare come normali, ecco il protocollo dei risultati:

Caso I. — D. A. Ercole, di a. 48.

a) Glicemia a digiuno 1; si iniettano 20 U. di insulina e si somministrano 20 gr. di glucosio; dopo 30': 0,96; dopo 45': 1; dopo un'ora e mezzo: 0,80. Si somministrano ancora 20 gr. di glucosio; dopo 2 ore: 0,99; dopo 3 ore: 1,21; dopo 4 ore: 1,17. Assenza di glicosuria.

b) Glicemia a digiuno 1,05; si iniettano 20 U. di insulina. Dopo 30': 3,77; dopo 45': 0,68; dopo un'ora e mezzo: 0,67; dopo 2 ore: 0,83; dopo 3 ore: 0,76; dopo 4 ore: 1,09. Abbassamento glicemico totale: 0,38. Abbassamento glicemico percentuale: 37.

c) Glicemia a digiuno 1,03; si somministrano gr. 20 di glucosio. Dopo 30': 1,40; dopo 45': 1,17; dopo un'ora e mezzo: 0,93. Si somministrano 20 gr. di glucosio. Dopo 2 ore: 1,20; dopo 3 ore: 1,06; dpo 4 ore: 0,93. Assenza di glicosuria.

Caso II. — C. Luigi, di anni 23.

a) Glicemia a digiuno 0,97. Si iniettano 20 U. di insulina e si somministrano gr. 20 di glucosio. Dopo 30': 1,14; dopo 45': 1,33; dopo un'ora e mezzo: 0,73. Si somministrano 20 gr. di glucosio; dopo 2 ore: 0,89; dopo 3 ore: 0,97; dopo 4 ore: 1,07. Assenza di glicosuria. Poco prima della somministrazione di glucosio, al 90° minuto, comparvero tremori e vertigini di lieve grado.

b) Glicemia a digiuno 1. Si iniettano 20 U. di insulina; dopo 30': 0,85; dopo 45: 0,70; dopo un'ora e mezzo: 0,73; dopo 2 ore: 0,74; dopo 3 ore: 0,79; dopo 4 ore: 0,63. Abbassamento glicemico totale: 0,37; percentuale: 37.

c) Glicemia a digiuno 1; si somministrano gr. 20 di glucosio; dopo 30': 1,09; dopo 45': 0,96; dopo un'ora e mezzo: 0,73. Si somministrano 20 gr. di glucosio; dopo 2 ore: 1,21; dopo 3 ore: 1,23; dopo 4 ore: 1,09. Assenza di glicosuria.

Caso III. — C. Giuseppina, di a. 30.

a) Glicemia a digiuno 1,07; si iniettano 20 U. di insulina e si somministrano 20 gr. di glucosio. Dopo 30': 1,70; dopo 45': 1,64; dopo un'ora e mezzo: 1,24. Si somministrano 20 gr. di glucosio; dopo 2 ore: 1,14; dopo 3 ore: 1.90; dopo 4 ore: 1,29. Asesnza di glicosuria.

b) Glicemia a digiuno 1; si iniettano 20 U. di insulina; dopo 30': 0,91; dopo 45': 0,98; dopo un'ora e mezzo: 1; dopo 2 ore: 1. Si è sospesa la prova per ragioni indipendenti dalla nostra volontà. Abbassamento glicemico totale: 0,09; percentuale: 9.

c) Glicemia a digiuno 1,09; si somministrano 20 gr. di glucosio; dopo 30': 1,30; dopo 45': 1,17; dopo un'ora e mezzo: 0,90; si somministrano gr. 20 di glucosio; dopo due ore: 1,31; dopo 3 ore: 1,21; dopo 4 ore: 0,79. Assenza di glicosuria.

Caso IV. — B. Angelo, di a. 65.

a) Glicemia a digiuno 1,06; si iniettano 20 U. di insulina e si somministrano 20 gr. di glucosio. Dopo 30': 0,97; dopo 45': 0,50; dopo un'ora e mezzo: 0,63. Si somministrano 20 gr. di glucosio; dopo 2 ore: 1,03; dopo 3 ore: 0,76; dopo 4 ore: 0,84. Assenza di glicosuria.

b) Glicemia a digiuno 1; si iniettano 20 U. di insulina. Dopo 30': 0,83; dopo 45': 0,75; dopo un'ora e mezzo: 0,50; dopo 2 ore: 0,52; dopo 3 ore: 0,57; dopo 4 ore: 0,69. Abbassamento glicemico totale: 0,50; percentuale: 50.

c) Glicemia a digiuno 1,01; si somministrano 20 gr. di glucosio. Dopo 30': 1,25; dopo 45': 1,47; dopo un'ora e mezzo: 1,02. Si somministrano 20 gr. di glucosio. Dopo 2 ore: 0,81; dopo 3 ore: 0,95; dopo 4 ore: 0,85. Assenza di glicosuria.

Caso V. — G. Maria, di a. 50.

a) Glicemia a digiuno 1; si iniettano 20 U. di insulina e si somministrano 20 gr. di glucosio. Dopo 30': 0,86; dopo 45': 0,72; dopo un'ora e mezzo: 0,74. Si somministrano 20 gr. di glucosio; dopo 2 ore 0,71; dopo 3 ore: 0,88; dopo 4 ore: 0,76. Assenza di glicosuria.

b) Glicemia a digiuno 0,97. Si iniettano 20 U. di insulina; dopo 30': 0,73; dopo 45': 0,80; dopo un'ora e mezzo: 0,75; dopo 2 ore: 0,64; dopo 3 ore. 0,93; dopo 4 ore: 0,98. Abbassamento glicemico totale: 0,33; percentuale: 31.

c) Glicemia a digiuno 1. Si somministrano 20 gr. di glucosio; dopo 30': 1,23; dopo 45': 1,61; dopo un'ora e mezzo: 1,08. Si somministrano 20 gr. di glucosio; dopo 2 ore: 1,11; dopo 3 ore: 0,88; dopo 4 ore: 1. Glicosuria assente.

Caso VI. — G. Carlo, di a. 60.

a) Glicemia a digiuno 1; si iniettano 20 U. di insulina e si somministrano 20 gr. di glucosio. Dopo 30': 1,13; dopo 45': 0,76; dopo un'ora e mezzo: 0,69. Si somministrano 20 gr. di glucosio; dopo 2 ore: 0,96; dopo 3 ore: 0,78. Si sospende la prova per sopraggiunti tremori, sudori, vertigini. Assenza di glicosuria.

b) Glicemia a digiuno 0,80; si iniettano 20 U. di insulina; dopo 30': 0,65; dopo 45': 0,43; dopo un'ora e mezzo 0,51. Si sospende per la gravità dei segni ipoglicemici. Abbassamento glicemico totale: 0,37; percentuale: 53.

c) Glicemia a digiuno 0,89; si somministrano 20 gr. di glucosio; dopo 30': 0,96; dopo 45': 0,82; dopo un'ora e mezzo: 1,09. Si somministrano 20 gr. di glucosio; dopo 2 ore: 1,21; dopo 3 ore: 0,58; dopo 4 ore: 0,71. Assenza di glicosuria.

Caso VII. — R. Emilio, di anni 33.

a) Glicemia a digiuno 0,79; si iniettano 20 U. di insulina e si somministrano 20 gr. di glucosio. Dopo 30': 0,83; dopo 45': 0,98; dopo un'ora e mezzo: 0,50. Si somministrano 20 gr. di glucosio; dopo 2 ore: 0,74; dopo 3 ore: 1,05; dopo 4 ore: 0,84. Assenza di glucosio nelle urine.

b) Glicemia a digiuno 0,89; si iniettano 20 U. di insulina. Dopo 30': 0,64; dopo 45': 0,73; dopo un'ora e mezzo: 0,80; dopo 2 ore: 0,73; dopo 3 ore: 0,87; dopo 4 ore: 0,81. Abbassamento glicemico totale: 0,25; percentuale: 29.

c) Glicemia a digiuno 0,79; si somministrano 20 gr. di glucosio. Dopo 30': 0,95; dopo 45': 1,13; dopo un'ora e mezzo: 0,49. Si somministrano 20 gr. di glucosio; dopo 2 ore: 0,81; dopo 3 ore: 0,97; dopo 4 ore: 0,76. Assenza di glicosuria.

Riassumo i diversi dati nella grafica a pag. seguente che rappresenta il tracciato glicemico tipo nell'uomo normale.

*
* *

Consideriamo anzitutto l'andamento della curva che si ottiene quando a un soggetto vengono iniettate 20 U. di insulina a digiuno e gli si somministrano contemporaneamente 20 gr. di glucosio, ripetendo la somministrazione della stessa dose di glucosio al 90° minuto dall'inizio della prova. La glicemia sale raggiungendo il suo massimo al 30° minuto e al 180° della prova. L'altezza media della prima cuspide è di 12 mmg. e quella della seconda è di 10 mmgr.; dopo ciascuna di queste elevazioni la glicemia scende per ritornare infine alla 4ª ora al livello iniziale.

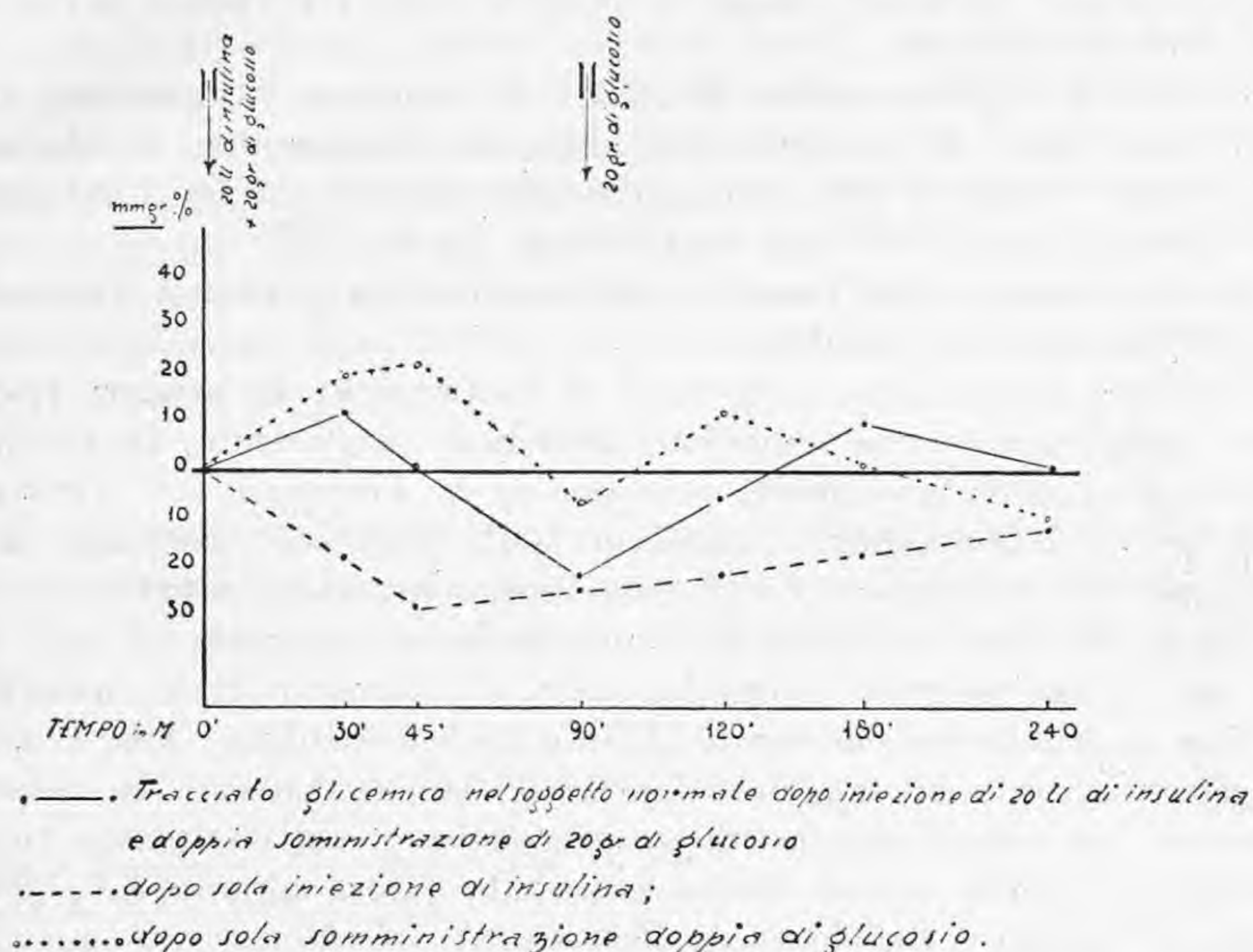
Se confronto i miei risultati con quelli ottenuti da Postranecky nella stessa prova, riconosco che v'è un accordo quasi completo, almeno per quel che riguarda il tipo della curva, se non per il grado di reazione. Come nel caso medio dell'A. citato, si verificano anche qui due massimi, ed il primo ha lo stesso momento di comparsa (30° minuto), il secondo, invece, compare al 180° minuto, anzichè al 120°; già in questo momento però si delinea la salita verso il secondo apice. Non c'è una corrispondenza nell'intensità degli

innalzamenti (di 12 e di 10 nella media dei miei casi, di 34 e di 25 mg. rispettivamente per la prima e per la seconda cuspide nei casi di Postranecky); tuttavia si può riconoscere che tali cuspidi non sono assolutamente molto elevate.

Interessa rilevare come questa curva sia completamente diversa di quella che si osserva nei diabetici di media gravità e ancor più in quelli molto gravi. A parte il fatto che la prima cuspide nei diabetici è sempre più alta (61 % della media dei casi di Postranecky) e in genere tanto più alta quanto più leggero è il diabete, sta di fatto che ha notevole valore la seconda cuspide, che nella maggior parte dei casi di diabete è poco elevata e talora anzi, (e ciò in rapporto alla gravità della forma) non raggiunge il livello iniziale così da aversi una rapida e continua caduta della glicemia che dura sino alla fine

——. Tracciato glicemico nel soggetto normale dopo iniezione di 20 U di insulina e doppia somministrazione di 20 gr di glucosio

-----. dopo sola iniezione di insulina;

.... dopo sola somministrazione doppia di glucosio.

dell'esperienza, mentre nei normali la caduta glicemica si arresta verso la 3ª ora ed anche nei casi nostri alla 4ª ora si ritorna al valore di partenza.

Se confrontiamo ora le reazioni da insulina e glucosio con quelle da solo glucosio, sempre dalla medesima grafica si potrà rilevare come l'organismo normale dopo solo glucosio mantiene per i due apici la forma generale della curva come se gli fosse stata iniettata l'insulina contemporaneamente alla somministrazione di glucosio; se ne differenzia solo per l'altezza delle cuspidi, che è maggiore, superando la prima al 30° minuto il livello iniziale di 20 mg. e la seconda superandolo al 120° minuto di 12 mg.

In conclusione, l'organismo normale reagisce dopo la somministrazione di insulina e glucosio come se l'insulina non gli fosse stata somministrata; l'unica differenza consisterebbe nell'accentuazione dell'ipoglicemia post-iperglicemica, che fa seguito alle due cuspidi.

Nella media dei casi nostri, si nota infatti che nella curva da glucosio e insulina, l'abbassamento che segue alla prima cuspide è più pronunciato (— 22 rispetto al livello iniziale) dell'abbassamento analogo nella curva da solo glucosio (— 7). Non si può dire lo stesso per l'abbassamento che segue

la seconda cuspide, il quale è molto più pronunziato nella curva da solo glucosio che in quella da glucosio e insulina. È da notare che nella reazione da glucosio e insulina la seconda cuspide appare, nei miei casi, più tardivamente e un'ora dopo si ritorna ai valori iniziali; nella reazione da solo glucosio la seconda cuspide compare prima, ad essa segue il ritorno, dopo un'ora, al valore iniziale, quindi la glicemia si abbassa ancora.

A parte la difficoltà di comparare i dati per la non contemporanea comparsa della seconda cuspide nelle due prove, certamente non è facile interpretare perchè proprio nella prova da solo glucosio l'ipoglicemia che segue alla seconda cuspide iperglicemica debba essere più marcata che nella prova nella quale si somministrano glucosio e insulina. Parrebbe logico dover pensare ad uno stato iperinsulinico molto più marcato, ma non è facile, ripeto, affermare il perchè della sua comparsa proprio nella esperienza in cui si somministra soltanto glucosio.

All'iniezione intramuscolare di 20 U. di insulina, l'organismo normale ha reagito ben poco; la glicemia si è abbassata lentamente. L'abbassamento glicemico totale è stato di 0,37 con oscillazioni tra 0,25 e 0,50; l'abbassamento glicemico percentuale di 35 con oscillazioni tra 9 e 53.

Il valore glicemico più basso è stato ottenuto in genere a distanza di 45 minuti dall'iniezione di insulina.

Mi interessa notare che a differenza di Postranecky ho sempre riscontrato un rialzo iperglicemico che segue alla massima ipoglicemia. In ciò la curva da insulina si accorda con quella ottenuta da A. Ferrannini (1). Postranecky trova, invece un abbassamento continuo della glicemia nel corso di 4 ore, abbassamento che nei diabetici è di gran lunga superiore e varia in rapporto con la gravità del caso, ma che è presente anche nei normali (30 mg. %).

Nei casi da me osservati, come ho detto, è costante il rialzo iperglicemico dopo la fase ipoglicemica che segue all'iniezione d'insulina. Alla 4ª ora, però il tasso glicemico non ha raggiunto ancora il valore d'inizio. In nessun caso ho osservato un rialzo iperglicemico precedente l'abbassamento tipico del tasso glicemico, come invece hanno osservato talora alcuni AA. (Norgaard e Thaysen, Battistini e Rigoletti, A. Ferrannini, ed altri).

In un solo caso, a distanza di 2 ore dall'iniezione di 20 U. di insulina, si ebbe la comparsa di segni soggettivi ed obiettivi (tremori, brividi, cefalea, sudori, ecc.) tali da obbligare la sospensione della prova, quando la glicemia dava un tasso del 0,51 ‰. Nello stesso soggetto si dovette pure sospendere la prova glucosio-insulina alla 3ª ora, per la comparsa degli stessi disturbi, mentre la glicemia era del 0,78 ‰.

Pare di dover interpretare i disturbi presentati dal soggetto, analogamente a quanto osserva A. Ferrannini, non come dovuti ad un'ipersensibilità verso l'insulina (altri soggetti hanno presentato valori anche più bassi, sino a 0,43 ‰ senza la comparsa di disturbi degni di rilievo), bensì in rapporto stretto col tasso glicemico del momento. Si sa infatti, che sono molto ampî i limiti entro i quali possono oscillare i valori della glicemia che corrispondono alla comparsa di segni ipoglicemici.

Non posso affermare che a somiglianza delle indagini di A. Ferrannini e di Norgaard e Thaysen, anche nei miei casi la curva si presenti tipicamente distinta in due fasi, l'una discendente della durata media di un'ora, l'altra

(1) Quest'A. ha iniettato 10 U. di insulina per via intramuscolare.

ascendente, in cui è possibile distinguere due tratti, un primo a rapida ascesa (due ore), un secondo lentamente ascendente (verso la 5ª ora). In complesso mi pare che la curva corrisponda nei suoi tratti, pur non avendola seguita che per 4 ore.

Queste ricerche sul comportamento della curva glicemica nel normale dopo somministrazione di glucosio ed insulina, associate allo studio della curva da sola insulina e da solo glucosio, confermano nel loro insieme quelle di Postranecky, ed acquistano perciò molto valore, non tanto se prese a sè, bensì se confrontate a quelle che si riscontrano nel diabetico. È caratteristico, infatti, che mentre nel normale l'iperglicemia alimentare resta invariata, nel diabetico, invece, l'insulina si oppone all'iperglicemia alimentare e alla più grave alterazione diabetica corrisponde una più evidente azione anti-iperglicemica.

Interessa ora vedere se queste ricerche basali che abbiamo compiuto nei normali possono servire come elemento di confronto non solo per il diabete, malattia per la quale è evidente tutta l'importanza che la nuova prova ha ai fini diagnostici e prognostici, sui quali non è mio compito entrare a discutere, ma anche per altre forme, come ad es. negli stati di ipertiroidismo, nei quali, come è noto, si riscontra talora glicosuria ed è ammesso una turba della glicoregolazione. Questo argomento sarà oggetto di una successiva nota.

RIASSUNTO.

L'A. riporta i risultati di ventun curve glicemiche eseguite in sette soggetti normali somministrando insulina e glucosio o sola insulina o solo glucosio e li paragona con i risultati che si ottengono con la stessa tecnica nei diabetici.

BIBLIOGRAFIA.

Battistini e Rigoletti. Min. Med., 1933, I, 656.
Ferrannini A. Ibid., 1935, II, 674.
Id. Ibid., 1936, I, 475.
Filla. Ibid., 1932, I, 59.
Filla e Zoz. Ibid., 1932, I, 814.
Moutier e Camus. Arch. des mal. de l'app. digest. et de la nutr., T. XIX, n. 3, marzo 1929.
Norgaard e Thaysen. Acta Med. Scand., 1929, vol. 72, p. 492.
Postranecky. Presse Méd., 1935, 62, 1235.
Sendrail. Ann. de Méd., 1930, 27, 289.

II.

CLINICA DELLE MALATTIE INFETTIVE E CONTAGIOSE
DELLA R. UNIVERSITÀ DI ROMA.
Direttore inc.: Prof. T. PONTANO.

Il liquor dei tetanici dal punto di vista immunitario. (*)

Dott. RAFFAELLO LIBERTI, aiuto medico degli Ospedali.

In un precedente lavoro abbiamo studiato la costituzione chimica e citologica del liquor dei tetanici.

Come allora avevamo accennato, completiamo ora tale studio occupandoci del liquor dei medesimi infermi dal punto di vista immunitario inteso come:

1) contenuto di tossina tetanica;

2) contenuto di antitossina tetanica.

IL LIQUOR DEI TETANICI DAL PUNTO DI VISTA DEL SUO CONTENUTO IN TOSSINA.

Contributo bibliografico. — Tale argomento, così come il precedente, ha richiamato l'attenzione solo di pochi ricercatori, discordi fra loro nelle conclusioni.

Se infatti P. Sainton e Maille il 29-XII-1914 affermavano dinanzi alla società di biologia di Parigi « che il liquor del tetanico non è tossico e la sua inoculazione nella cavia non provoca accidenti », Bard d'altra parte consigliava quindi l'inoculazione in cavia nei casi di dubbia diagnosi affermando che il liquor del tetanico contiene tossina in quantità tale da tetanizzare la cavia.

Seguendo tale consiglio Fenestre e Gérard (1916) dell'Ospedale Militare di Chaumont in presenza di tre casi di tetano inocularono di ognuno rispettivamente cmc. 2 di liquor in cavia e cmc. 1 nel topolino bianco senza osservare alcun sintomo morboso.

Sembrava quindi potersi concludere per l'assenza di tetanotossina nel liquor del tetanico quando l'autorevolissimo G. Ramon riprendeva tale studio. E nel 1928 dimostrava il passaggio di tossina dalla gallina all'uovo, riproducendo nella cavia il tetano mediante inoculazione in essa di cmc. 1 di uovo di gallina inoculata due giorni prima con tossina tetanica. E nel 1931 con P. Descombei iniettati in un cavallo cmc. 40 di tossina tetanica tali da uccidere in giorni quattro la cavia di gr. 350 alla dose di cmc.

(*) Tale lavoro costituì oggetto di comunicazione nella seduta 30-XI-1935 della R. Accademia Medica di Roma.

0,0001, prelevato dopo due giorni, all'inizio dei primi sintomi di tetano sangue e liquor, reiniettandoli in cavia. Riusciva così ad uccidere con sintomi di tetano sia la cavia iniettata con cmc. 0,1 di siero di sangue, che quella iniettata con cmc. 10 di liquor concludendo che la tossina tetanica era in grado di passare nel liquor nella proporzione di 1/100 di quella che è in circolo.

E a tal modo di vedere, sebbene per via diversa dà conferma J. Vidal quando afferma (1931) che la tetano-tossina risulta di tetano-lisina e tetano-spasmina. La prima lede le pareti dei plessi coroidei, le leptomeningi e i capillari cerebrali rendendo così il cervello aggredibile alla tetano-spasmina. È ovvio dedurre da tale ipotesi che la tetanotossina dovrebbe per lo stesso meccanismo filtrare nel liquor.

Ciò confermava nel 1927 Ponomarew nel cane, in quanto iniettando tossina tetanica nei muscoli di tale animale e prelevando ad esso il liquor nella sua totalità due volte al giorno constatava che la tossina tetanica compariva nel liquor col manifestarsi dei primi segni di tetano, che la sua quantità aumentava per un certo periodo di tempo progressivamente, per poi scomparire di nuovo. Costatazione che lo portava a concludere che il liquor intervenisse nel meccanismo di generalizzazione del tetano e che la tossina fissata su di un segmento del midollo ne fosse liberata dal liquor per andare a fissarsi su di un altro segmento, proseguendo così fino al cervello.

E anche quella completa rivista sul liquor, che è il recente trattato di Kafka conclude che la tossina tetanica passa nel liquor del tetanico in tale quantità da riuscire a provocare i fenomeni del tetano negli animali da esperimento iniettati con tale liquor.

Contro tale modo di vedere nell'uomo, insorgono però di recente (1934) V. Friedmann e A. Elkeles, che, studiando la permeabilità della barriera emato-encefalica, dimostrano come questa sia attraversata agevolmente dal veleno del cobra e dalla tossina dissenterica, che si riscontrano quindi nel liquor dei pazienti inoculati, si opponga invece al passaggio delle tossine del botulismo, della difterite e del tetano, che quindi è impossibile riscontrare nel liquor degli infermi di tale malattia.

Discordanza quindi nel campo naturale che si continua altresì nel campo sperimentale. Qui infatti A. C. Marie e Tiffenau nel 1918 dimostrano che un miscuglio tossina-cervello, iniettato dopo essere stato a contatto per qualche ora a 40° con liquor, uccide l'animale da esperimento con i sintomi dell'intossicazione tetanica. Fatto che indurrebbe ad attribuire al liquor il potere di estrarre la tossina tetanica da quella sostanza cerebrale che ha azione fissatrice e neutralizzante su di essa come Wassermann e Takaki dimostrarono con le loro classiche esperienze nel lontano 1898. Tale esperimento però che comporterebbe quelle ricerche che fanno considerare il liquor quale vettore di tossina, ha insieme a controlli positivi (Speransky, Rivela-Greco, O. Meco) controlli negativi (Gozzano e Rizzo).

Contributo personale. — Non è quindi da meravigliare se dinanzi a tale discordanza di vedute e di esperienze, condotte per lo più su animali, ci siamo indotti a ricercare la presenza o meno di tossina nel liquor dei tetanici che sarebbero venuti alla nostra osservazione durante l'annata. La ri-

cerca è stata eseguita mediante inoculazione di liquor in cavia, e talora anche nel ratto e nel topolino bianco, tenendo poi tali animali in osservazione per almeno 10 giorni. Da un certo numero di pazienti abbiamo estratto liquor al loro arrivo in reparto, e la inoculazione di questo in animali ha costituito un primo lotto di ricerche che qui riassumo:

I Lotto.

1ª Cavia di gr. 305: inoculata con cmc. 1 di liquor di tetanico in 5ª giornata (caso 6°).
2ª Cavia di gr. 295: inoculata con cmc. 3 di liquor di tetanico in 5ª giornata (caso 6°).
3ª Cavia di gr. 290: inoculata con cmc. 5 di liquor di tetanico in 5ª giornata (caso 6°).
4ª Cavia di gr. 320: inoculata con cmc. 3 di liquor di tetanico in 3ª giornata (caso 7°).
5ª Cavia di gr. 315: inoculata con cmc. 6 di liquor di tetanico in 3ª giornata (caso 7°).
6ª Cavia di gr. 340: inoculata con cmc. 6 di liquor di tetanico in 2ª giornata (caso 13°).
7ª Cavia di gr. 360: inoculata con cmc. 10 di liquor di tetanico in 3ª giornata (caso 15°).
8ª Cavia di gr. 330: inoculata con cmc. 15 di liquor di tetanico in 4ª giornata (caso 19°).
In 10 giorni di osservazione non hanno presentato alcun sintomo di tetano.

Da altri pazienti abbiamo estratto liquor al loro arrivo in reparto, subito dopo però averli sottoposti a narcosi eterea più o meno prolungata, e la inoculazione di questo in animali ha costituito un secondo lotto di ricerche qui descritte:

II Lotto.

9ª Cavia di gr. 350: inoculata con cmc. 3 di liquor di tetanico in 2ª giornata (caso 8°) narcotizzato per 95' con etere.

10ª Cavia di gr. 350: inoculata con cmc. 7 dello stesso liquor della precedente.

1° Topolino di gr. 20: inoculato con cmc. 2 di liquor di tetanico in 4ª giornata (caso 10°) narcotizzato per 30' con etere.

1° Ratto di gr. 175: inoculato con cmc. 4 di liquor di tetanico in 1ª giornata (caso 9°) narcotizzato per 30' con etere.

2° Ratto di gr. 200: inoculato con cmc. 6 dello stesso liquor del precedente.

In 10 giorni di osservazione non hanno presentato alcun sintomo di tetano.

Da altri pazienti abbiamo estratto liquor al loro arrivo in reparto, subito dopo però averli sottoposti a narcosi cloroformica più o meno prolungata, e la inoculazione di questo in animali ha costituito un terzo lotto di ricerche qui esposte:

III. Lotto.

11ª Cavia di gr. 400: inoculata con cmc. 10 di liquor di tetanico in 2ª giornata (caso 11°) narcotizzato per 30' con cloroformio.

12ª Cavia di gr. 317: inoculata con cmc. 10 di liquor di tetanico in 2ª giornata (caso 12°) narcotizzato per 30' con cloroformio.

13ª Cavia di gr. 330: inoculata con cmc. 12 di liquor di tetanico in 2ª giornata (caso 13°) narcotizzato per 30' con cloroformio.

14ª Cavia di gr. 365: inoculata con cmc. 6 di liquor di tetanico in 3ª giornata (caso 18°) narcotizzato per 30' con cloroformio.

In 10 giorni di osservazione non hanno presentato alcun sintomo di tetano.

Nei pazienti del II° e III° lotto all'atto della prima puntura lombare è stata eseguita iniezione endorachidea di NaCl al 2,50 % o 5 % o di urotropina al 40 % tale da determinare meningite asettica. Dopo 24 ore è stata eseguita una seconda puntura lombare, subito dopo una seconda narcosi eterea o cloroformica più o meno prolungata.

Il liquor estratto in queste condizioni e inoculato negli animali ha determinato il IV° lotto di esperienze qui riassunte:

IV LOTTO.

2° Topolino di gr. 20: inoculato con cmc. 2 di liquor di tetanico in 5ª giornata (caso 10°), con meningite asettica dal NaCl al 2,50 %, narcotizzato per 30' con etere (2ª narcosi).

15ª Cavia di gr. 430: inoculata con cmc. 17 di liquor di tetanico in 3ª giornata (caso 11°), con meningite asettica da NaCl al 2,50 %, narcotizzata per 30' con cloroformio (2ª narcosi).

16ª Cavia di gr. 360: inoculata con cmc. 14 di liquor di tetanico in 3ª giornata (caso 12°), con meningite asettica da NaCl al 2,50 %, narcotizzato per 30' con cloroformio (2ª narcosi).

17ª Cavia di gr. 320: inoculata con cmc. 10 di liquor di tetanico in 3ª giornata (caso 13°), con meningite asettica da NaCl al 2,50 % narcotizzata per 30' con cloroformio (2ª narcosi).

18ª Cavia di gr. 350: inoculata con cmc. 10 di liquor di tetanico in 2ª giornata (caso 17°), con meningite asettica da urotropina al 40 % narcotizzata per 30' con cloroformio (2ª narcosi).

19ª Cavia di gr. 385: inoculata con cmc. 15 di liquor di tetanico in 4ª giornata (caso 18°), con meningite asettica da cloruro di sodio al 5 % narcotizzato per 30' con cloroformio (2ª narcosi).

20ª Cavia di gr. 330: inoculata con cmc. 15 di liquor di tetanico in 5ª giornata (caso 19°), con meningite asettica da NaCl al 5 % narcotizzato per 30' con cloroformio (1ª narcosi).

In 10 giorni di osservazione non hanno presentato alcun sintomo di tetano.

CONSIDERAZIONI.

Dall'insieme di queste ricerche eseguite anche adoperando enorme quantità di liquor come cmc. 17 per una inoculazione si desume che, a conferma di quanto Sainton e Maille, Fenestre e Gérard hanno accennato, nel liquor dell'uomo tetanico non si riscontra tossina, rilevabile dall'inoculazione di esso nella cavia, nel ratto o nel topolino. Tale assenza permane anche se il liquor si preleva dopo aver usato quei mezzi, quale l'etere e il cloroformio, che, grazie alla loro azione solvente dei lipoidi vengono da taluni considerati atti a strappare la tossina dal tessuto nervoso cui è legata, come pure se a tale sistema si aggiunge la lesione della barriera meningea, fatto come si sa che permette di far passare nel liquor sostanze, che normalmente non vi passano, come arsenico e bismuto, o che vi passano in minima quantità.

Quale la ragione di questo mancato passaggio di tossina tetanica nel liquor umano? Senza dubbio la straordinaria affinità di tale tossina per tutto ciò che è tessuto nervoso, ragion per cui, dal punto d'inoculazione raggiunge i centri per la via dei nervi periferici, come a Moreover, Meyer e Ransom è riuscito di dimostrare, e quando è fissata nei centri non se ne dissocia per alcuna ragione naturale o sperimentale, che si cerchi di utilizzare in vivo.

A ciò si aggiungano le conclusioni dei recenti interessantissimi studi di V. Friedmann e A. Elkeles, già precedentemente citati, che attribuiscono la impermeabilità della barriera emato-encefalica alle tossine tetanica, difterica e del botulismo alla carica elettrica negativa di queste rispetto al PH del sangue: carattere questo che unisce tra loro queste tossine e le differenzia da quelle come il veleno del cobra e della dissenteria, che attraversano

rapidamente la barriera emato-encefalica e rapidamente, senza incubazione, svolgono la loro azione tossica sui centri nervosi.

E se a tal punto riandiamo alle discordanze naturali e sperimentali inizialmente citate notiamo come queste sussistano solo apparentemente.

La tossina del tetano passa nel liquor dei tetanici fin quando ci manteniamo nel campo animale (cavallo per Ramon, cane per Ponomarew), non vi passa quando la ricerca avviene nell'uomo (Sainton e Maille, Fenestre e Gérard, Friedemann e Elkeles e caso nostro).

Nè alle ricerche in vivo può portare contributo la deduzione basata sugli sperimenti in vitro che, come nella esperienza di Marie e Tuffenau partono da condizioni di ambiente irrealizzabili in vivo ove ogni esperienza deve essere compatibile con il mantenimento della vitalità del tessuto.

Anche quindi nel caso nostro si dimostra ancora una volta di più quanto sia malsano ed avventato il volere trasportare nel campo dell'uomo vivente esperienze, ricerche e deduzioni, che traggano la loro ragion di essere dal campo animale e dalle esperienze in vitro.

Il liquor dei tetanici dal punto di vista del suo contenuto in antitossina.

Contributo bibliografico. — Il passaggio di sostanze immunizzanti nel liquor ha interessato gli studiosi fin dal lontano 1903. In tale epoca infatti Behring segnala accidentalmente in un articolo sull'antitossina difterica, che dopo una iniezione di questo siero in animale le sostanze immunizzanti si trovano « quasi » esclusivamente contenute « negli umori circolanti » e nel liquor non se ne possono svelare che tracce.

Nel 1911 Debrè e Lemaire affrontano sperimentalmente nel cane tale problema. Ricordano a tale uopo che le meningi sono permeabili da fuori in dentro, si chè lasciano passare appena dosi minime di taluni cristalloidi e si oppongono al passaggio di altri come ad esempio joduro di potassio, blu di metilene, salicilato di sodio. Tale permeabilità aumenta in circostanze patologiche, come meningiti e uremia (Widal, Sicard, Castaigne e Griffon, Mestrezat e Goujoux).

Pur non esistendo ricerche per i colloidi propendono per la negatività basandosi sul fatto che il siero antimeningo-coccico per essere efficace bisogna sia iniettato nello spazio subaracnoideo, e conducono quindi un certo numero di ricerche in tale campo concludendo che il liquor acquista sì le proprietà preventive e curative di un siero eterogeneo iniettato sotto cute, ma in genere in misura 1000 volte meno forte del siero di sangue dell'animale stesso, e 500 volte meno nel caso specifico del siero antitetanico.

Nel 1930 poi S. Mutermilck e M.lle Salomon in un lavoro sulla vaccinazione del coniglio e della cavia nei riguardi del tetano cerebrale, mentre affermano che tale entità morbosa può essere evitata solo se l'antitossina passa nel liquor, dicono che *ciò normalmente non avviene*, ma si può provocare aumentando la permeabilità delle meningi mediante la iniezione intrarachidea di soluzione fisiologica, o latte, o brodo, o emulsione farinosa, o urotropina: mezzi tutti atti a determinare una meningite asettica leucocitaria.

Nel 1931 G. Ramon e P. Descombey immunizzando cavalli contro il tetano, con iniezioni sottocutanee di anatossina e prelevando poi siero e

liquor conchiudono che i cavalli immunizzati hanno nel liquor antitossina specifica approssimativamente nella quantità di un centesimo di quella che si rileva nel siero. Nel caso poi dei conigli tale quantità si riduce nel liquor a 1/10.000 di quella del siero di sangue.

E in Kafka si legge che:

Kolmer se ha trovato l'antitossina tetanica solo in tracce nel plasma sanguigno, non la ha mai trovata nel liquor, e Ramsom l'ha trovata nel liquor solo in casi in cui i valori di antitossina nel siero di sangue sono molto alti.

Nel 1934 G. Nogara in un tentativo di liquorterapia del tetano fra le altre conclusioni riconferma che il liquor proveniente da cavalli immunizzati verso il tetano è dotato di proprietà antitossiche di variabile entità.

Tali esperienze quindi condotte su cavie, cani, conigli, cavalli dimostrano che il liquor acquista potere antitossico, ma che tale potere, minimo rispetto a quello del sangue, può essere esaltato ledendo con mezzi adatti le meningi.

Nel campo umano: Ciuca e Danielopolu invano hanno cercato nel liquor le albumine eterogenee iniettate sotto cute all'uomo.

Dean ha iniettato per via endovenosa nei tetanici V.I. 30.000-35.000 di siero ed ha dimostrato, nel liquor, estratto dopo 12 ore, un potere immunizzante pari a 1/10 di quello del sangue e in quello estratto da uno a sei giorni dopo un potere immunizzante pari a 1/1000 di quello del sangue.

G. Vernoni agendo ora per via sottocutaneo-intramuscolare, ora anche per via endovenosa non è riuscito a dimostrare neppure minime traccie di siero nel liquor estratto da tre a diciotto ore dopo la iniezione.

Contributo personale. — Le discordanze nel campo umano e quelle fra campo umano e animale ci hanno indotto a riprendere tale studio nell'uomo. A tal uopo ci siamo serviti dei tetanici venuti alla nostra osservazione durante l'anno: pazienti, che, per necessità di cura, sottoponiamo sistematicamente alla sieroterapia con dosi massive.

Abbiamo ricercato in un gruppo il potere antitossico del liquor e in altro gruppo poi abbiamo cercato di esaltare tale potere inducendo una meningite asettica mediante iniezione intrarachidea di soluzioni concentrate di cloruro di sodio (2,5 %-5 %) o di urotropina (40 %). Sia nell'uno che nell'altro caso abbiamo confrontato il potere antitossico del liquor con quello acquisito dal sangue: studio che è stato basato sul dosaggio dell'eventuale potere neutralizzante che liquor o siero svolgono sulla dose letale minima (dlm) di tossina tetanica per la cavia.

La tossina tetanica in polvere, chiusa nel vuoto in fiale, è stata fornita dall'Istituto Sieroterapico milanese. La dlm. per la cavia è risultata di gr. 0,0005.

Le soluzioni di tossina sono state preparate estemporaneamente prima dell'uso e sono state iniettate sempre per via sottocutanea. Le miscele tossina-liquor e tossina-siero sono state tenute, prima dell'iniezione, a contatto in vitro per circa 30'.

Nelle due tabelle che seguono riporto le osservazioni dei due gruppi di esperienze. In esse ho contrassegnato con 1, 2, 3 il diverso grado di gravità del tetano determinatosi nell'animale in corrispondenza al giorno di osservazione.

TABELLA I.

Numero progressivo	CASISTICA ED ESPERIMENTI	Giorni															
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16
	— G. Maria (caso V) riceve al II giorno di malattia, cc. 100 di siero in cc. 300 di soluzione fisiologica per via intramuscolare. Dopo XII e XIII giorni si estrae liquor. Si inietta una dlm. di tossina in																
1	Cavia (gr. 350) = controllo	2	+														
2	Cavia (gr. 350) + cc. 1 liquor XII giorno	1	2	+													
3	Cavia (gr. 435) + cc. 1 liquor XIII giorno	1	2	+													
	Si inietta 1 dlm. di tossina in																
4	Cavia (gr. 320) = controllo	2	+														
5	Cavia (gr. 325) + cc. 8 liquor XII giorno	0	1	2	3	+											
6	Cavia (gr. 325) + cc. 15 liquor XIII giorno	0	1	2	3	+											
	— A. Anna (caso VI) riceve al V giorno di malattia cc. 100 di siero in cc. 300 di soluzione fisiologica per via intramuscolare. Dopo 2 giorni si estrae liquor. Si inieta una dlm. di tossina in																
7	Cavia (gr. 295) = controllo	1	3	+													
8	Cavia (gr. 265) + cc. 1 liquor	1	2	3	+												
	Si inietta 1 dlm. di tossina in																
9	Cavia (gr. 365) = controllo	1	3	+													
10	Cavia (gr. 300) + cc. 6 liquor	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0						
	— G. Riccardo (caso VII) riceve al IV giorno di malattia cc. 100 di siero in cc. 300 di soluzione fisiologica per via intramuscolare. Dopo 60 ore si estrae liquor. Si inietta una dlm. di tossina in																
11	Cavia (gr. 360) = controllo	1	2	+													
12	Cavia (gr. 355) + cc. 1 di liquor	1	2	+													
	Si inietta una dlm. di tossina in																
13	Cavia (gr. 365) = controllo	1	2	+													
14	Cavia (gr. 285) + cc. 15 di liquor	0	1	2	3	3	2	2	2	2	2	1	1	1	1	1	0

Segue TABELLA I.

Numero progressivo	CASISTICA ED ESPERIMENTI	Giorni															
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16
	— M. Paolo (caso VIII) riceve al II giorno di malattia cc. 100 di siero in cc. 300 di soluzioni fisiologiche per via intramuscolare. Dopo 70 ore si estrae liquor e sangue. Si inietta una dlm. di tossina in																
15	Cavia (gr. 330) = controllo	1	2	3	+												
16	Cavia (gr. 450) = controllo	1	2	2	2	3	+										
17	Cavia (gr. 330) + cc. 5 di liquor	0	1	2	3	3	2	2	1	1	0						
18	Cavia (gr. 330) + cc. 10 di liquor	0	1	1	1	1	0	0	0	0	0						
19	Cavia (gr. 410) + cc. 15 di liquor	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0						
20	Cavia (gr. 340) + cc. 2 di siero di sangue	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0						
21	Cavia (gr. 330) + cc. 1 di siero di sangue	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0						
22	Cavia (gr. 320) + cc. 0,50 di siero di sangue	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0						
23	Cavia (gr. 405) + cc. 0,20 di siero di sangue	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0						
	— V. Domenico (caso IX) riceve al I giorno di malattia cc. 10 di siero per via intramuscolare. Dopo 12 ore si estrae liquor e sangue. Si iniettano 5 dlm. di tossina in																
24	Cavia (gr. 315) = controllo	2	+														
25	Cavia (gr. 325) + cc. 6 di liquor	2	+														
26	Cavia (gr. 365) + cc. 8 di liquor	2	+														
27	Cavia (gr. 375) + cc. 3 di siero di sangue	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0						
28	Cavia (gr. 340) + cc. 2 di siero di sangue	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0						
29	Cavia (gr. 325) + cc. 1 di siero di sangue	1	2	+													
	— P. Armando (caso XII) riceve al II giorno di malattia cc. 10 di siero per via intramuscolare. Dopo 24 ore si preleva liquor. Si inietta una dlm. in																
30	Cavia (gr. 345) = controllo	0	1	2	3	+											
31	Cavia (gr. 350) + cc. 7,5 di liquor	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0						

Segue TABELLA I.

Numero progressivo	CASISTICA ED ESPERIMENTI	Giorni 1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16
	— P. Libero (caso XX) riceve al II giorno di malattia cc. 100 di siero in cc. 300 di soluzione fisiologica per via intramuscolare. Dopo 48 ore si estrae liquor e sangue. Si inietta in																
32	Cavia (gr. 360) + cc. 0,05 di siero di sangue + 10 dlm.	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0				
33	Cavia (gr. 370) + cc. 8 di liquor + 1 dlm.	0	0	1	1	1	2	2	1	1	1	1	0				
34	Cavia (gr. 330) + cc. 10 di liquor + 1 dlm.	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0				
	(Per controllo vedi caso precedente).																

TABELLA II.

Numero progressivo	CASISTICA ED ESPERIMENTI	Giorni 1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16
	— T. Luciano (caso X) riceve al V giorno di malattia cc. 50 di siero in cc. 250 di soluzione fisiologica per via intramuscolare, 12 ore dopo iniezione intrarachidea di cc. 20 di NaCl al 2,50 %. Si estrae liquor e sangue dopo circa ore 34. Il liquor presenta i segni della meningite asettica leucocitaria. Si inietta una dlm. in																
1	Cavia (gr. 340) = controllo	1	2	2	3	3	3	+									
2	Cavia (gr. 380) = controllo	1	2	2	3	3	+										
3	Cavia (gr. 330) = controllo	1	1	2	3	+											
4	Cavia (gr. 380) + cc. 0,5 di siero di sangue	0	0	0	0	0	0	0	0								
5	Cavia (gr. 345) + cc. 0,3 di siero di sangue	0	0	0	0	0	0	0	0								
6	Cavia (gr. 325) + cc. 0,2 di siero di sangue	0	0	0	0	0	0	0	0								
7	Cavia (gr. 360) + cc. 0,1 di siero di sangue	0	0	0	0	0	0	0	0								

Segue TABELLA II.

Numero progressivo	CASISTICA ED ESPERIMENTI	Giorni															
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16
8	Cavia (gr. 350) + cc. 0,05 di siero di sangue	0	0	0	0	0	0	0	0								
9	Cavia (gr. 330) + cc. 5 di liquor	0	0	0	0	0	0	0	0								
10	Cavia (gr. 385) + cc. 5 di liquor	0	0	0	0	0	0	0	0								
11	Cavia (gr. 385) + cc. 4 di liquor	0	0	0	0	0	0	0	0								
12	Cavia (gr. 370) + cc. 3 di liquor	0	0	0	0	0	0	0	0								
13	Cavia (gr. 345) + cc. 2 di liquor	0	0	0	0	0	0	0	0								
14	Cavia (gr. 365) + cc. 1 di liquor	0	0	0	0	0	0	0	0								
15	Cavia (gr. 390) + cc. 0,8 di liquor	0	0	0	0	0	0	0	0								
16	Cavia (gr. 385) + cc. 0,6 di liquor	0	0	0	0	0	0	0	0								
17	Cavia (gr. 375) + cc. 0,4 di liquor	0	0	0	0	0	0	0	0								
18	Cavia (gr. 360) + cc. 0,2 di liquor	0	0	0	0	0	0	0	0								
19	Cavia (gr. 395) + cc. 0,1 di liquor	0	0	0	0	0	0	0	0								
	— G. Teodorico (caso XI) riceve al III giorno di malattia cc. 100 di siero, in cc. 300 di soluzione fisiologica per via intramuscolare, 24 ore dopo iniezione intrarachidea di cc. 20 di NaCl al 2,50 %. Dopo 24 ore si estrae sangue e liquor che presenta i segni di una meningite asettica leucocitaria. Si inietta in																
20	Cavia (gr. 345) = controllo	0	1	2	3	+											
21	Cavia (gr. 350) + cc. 0,05 di siero di sangue + 1 dlm.	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
22	Cavia (gr. 360) + cc. 0,05 di siero di sangue + 2 dlm.	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
23	Cavia (gr. 250) + cc. 0,05 di siero di sangue + 3 dlm.	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
24	Cavia (gr. 340) + cc. 0,05 di siero di sangue + 4 dlm.	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
25	Cavia (gr. 325) + cc. 0,05 di siero di sangue + 5 dlm.	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
26	Cavia (gr. 305) + cc. 0,05 di siero di sangue + 6 dlm.	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
27	Cavia (gr. 345) + cc. 0,05 di siero di sangue + 8 dlm.	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
28	Cavia (gr. 370) + cc. 0,05 di siero di sangue + 10 dlm.	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
29	Cavia (gr. 335) + cc. 0,40 di liquor + 1 dlm.	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	

Segue TABELLA II.

Numero progressivo	CASISTICA ED ESPERIMENTI	Giorni															
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16
30	Cavia (gr. 350) + cc. 0,20 di liquor + 1 dlm.	0	1	1	1	1	2	1	1	1	1	1	0	0	0	0	
31	Cavia (gr. 350) + cc. 0,10 di liquor + 1 dlm.	0	0	1	2	2	2	2	3	2	2	2	2	1	0	0	
32	Cavia (gr. 345) + cc. 0,10 di liquor + 1 dlm.	0	1	2	3	3	3	2	2	2	1	1	1	0	0	0	
33	Cavia (gr. 360) + cc. 0,10 di liquor + 1 ½ dlm.	0	0	1	2	3	3	3	3	2	2	2	2	1	1	0	
34	Cavia (gr. 335) + cc. 0,10 di liquor + 1 ½ dlm.	0	1	2	3	3	+										
35	Cavia (gr. 385) + cc. 0,10 di liquor + 2 dlm.	0	1	2	3	+											
	— P. Arnaldo (caso XII) riceve al III giorno di malattia cc. 100 di siero in cc. 300 di soluzione fisiologica per via intramuscolare, 24 ore dopo iniezione intrarachidea di cc. 20 di NaCl al 2,50 %. Dopo 44 ore si estrae sangue e liquor che presenta i segni d'una meningite asettica leucocitaria. Si inietta in																
36	Cavia (gr. 370) + cc. 0,05 di siero di sangue + 2 dlm.	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
37	Cavia (gr. 335) + cc. 0,05 di siero di sangue + 4 dlm.	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
38	Cavia (gr. 350) + cc. 0,05 di siero di sangue + 4 dlm.	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
39	Cavia (gr. 345) + cc. 0,05 di siero di sangue + 6 dlm.	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
40	Cavia (gr. 295) + cc. 0,05 di siero di sangue + 8 dlm.	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
41	Cavia (gr. 360) + cc. 0,05 di siero di sangue + 12 dlm.	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
42	Cavia (gr. 345) + cc. 2 di liquor + 1 dlm.	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
43	Cavia (gr. 350) + cc. 1 di liquor + 1 dlm.	0	1	1	1	2	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	
44	Cavia (gr. 360) + cc. 0,40 di liquor + 1 dlm.	0	1	2	2	2	2	2	2	1	1	1	0	0	0	0	
45	Cavia (gr. 325) + cc. 0,20 di liquor + 1 dlm.	0	1	2	2	3	3	3	3	2	2	1	1	0	0	0	
46	Cavia (gr. 365) + cc. 0,10 di liquor + 1 dlm.	0	1	2	3	3	3	3	3	3	2	2	2	1	1	0	
47	Cavia (gr. 300) + cc. 0,10 di liquor + 1 dlm.	0	1	2	3	3	3	3	3	3	3	+					
48	Cavia (gr. 325) + cc. 0,10 di liquor + 1 ½ dlm.	0	1	2	3	3	+										
49	Cavia (gr. 335) + cc. 0,10 di liquor + 2 dlm.	0	1	3	3	+											
	(Per controllo vedi caso precedente).																

Segue TABELLA II

Numero progressivo	CASISTICA ED ESPERIMENTI	Giorni															
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16
	— T. Bruno (caso XVII) riceve il II giorno di malattia cc. 50 di siero in cc 250 di soluzione fisiologica per via intramuscolare, 24 ore dopo l'iniezione intrarachidea di cc. 20 di urotropina al 40 %. Dopo 24 ore si estrae siero e liquor, che presenta i segni della meningite asettica leucocitaria. Si inietta in																
50	Cavia (gr. 345) = controllo + 1 dlm.	0	1	2	3	+											
51	Cavia (gr. 370) + cc. 0,05 di siero di sangue + 8 dlm.	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
52	Cavia (gr. 365) + cc. 0,05 di siero di sangue + 10 dlm. . . .	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
53	Cavia (gr. 335) + cc. 0,20 di liquor + 1 dlm.	0	0	1	2	2	2	2	1	1	1	1	0	0	0	0	
54	Cavia (gr. 350) + cc. 0,10 di liquor + 1 dlm.	0	1	2	3	3	3	3	3	2	2	2	1	1	1	0	
55	Cavia (gr. 335) + cc. 0,10 di liquor + 1 ½ dlm.	0	1	2	3	+											
	— D. Aristide (caso XIX) riceve il IV giorno di malattia cc. 100 di siero in cc. 300 di soluzione fisiologica per via intramuscolare, 24 ore dopo iniezione intrarachidea di NaCl al 5 %. Dopo 48 ore si estrae siero e liquor che ha i segni della meningite asettica leucocitaria. Si inietta in																
56	Cavia (gr. 330) + cc. 0,05 di siero di sangue + 14 dlm. . . .	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
57	Cavia (gr. 340) + cc. 0,20 di liquor + 1 dlm.	0	0	0	1	2	2	1	1	1	1	1	0	0	0	0	
58	Cavia (gr. 365) + cc. 0,10 di liquor + 1 dlm.	0	0	2	3	3	3	3	3	3	3	3	3	2	2	2	1
59	Cavia (gr. 375) + cc. 0,10 di liquor + 1 ½ dlm.	0	0	2	3	3	+										
	(Per il controllo vedi caso precedente).																
	— P. Armando (caso XVI) riceve al III giorno di malattia cc. 100 di siero in cc. 300 di soluzione fisiologica, per via intramuscolare contemporaneamente ad iniezione intrarachidea di cc. 20 di NaCl al 5 %. Dopo 48 ore si estrae sangue e liquor con i segni della meningite asettica leucocitaria. Si inietta in																
60	Cavia (gr. 375) + cc. 0,05 di siero di sangue in 10 dlm. . . .	0	0	0	0	0	0	0	0								
61	Cavia (gr. 385) + cc. 0,05 di siero di sangue + 10 dlm. . . .	0	0	0	0	0	0	0	0								

Segue TABELLA II.

Numero progressivo	CASISTICA ED ESPERIMENTI	Giorni															
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16
62	Cavia (gr. 350) + cc. 0,05 di siero di sangue + 20 dlm.	0	0	0	0	0	0	0	0								
63	Cavia (gr. 300) + cc. 0,20 di liquor + 1 dlm.	0	0	0	0	0	0	0	0								
64	Cavia (gr. 340) + cc. 0,10 di liquor + 1 dlm.	0	0	1	2	3	3	3	+								
65	Cavia (gr. 300) + cc. 0,10 di liquor + 1 ½ dlm.	0	1	3	+												
	(Per il controllo vedi caso precedente).																
	Si inietta in																
66	Cavia (gr. 320) per controllo + 1 dlm.	0	1	1	2	3	+										
67	Cavia (gr. 340) per controllo + 2 dlm.	0	1	2	3	+											
68	Cavia (gr. 340) per controllo + 3 dlm.	1	2	3	+												
69	Cavia (gr. 360) + cc. 0,05 di siero di sangue + 25 dlm.	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0						
70	Cavia (gr. 360) + cc. 0,05 di siero di sangue + 30 dlm.	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0						
71	Cavia (gr. 360) + cc. 0,05 di siero di sangue + 35 dlm.	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0						
72	Cavia (gr. 360) + cc. 0,05 di siero di sangue + 40 dlm.	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0						
73	Cavia (gr. 360) + cc. 0,05 di siero di sangue + 50 dlm.	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0						

CONSIDERAZIONI.

Dagli esami eseguiti su pazienti sierizzati generosamente con cc. 100 di siero per via intramuscolare, a meningi integre, abbiamo notato che l'antitossina filtra sempre nel liquor.

La sua quantità mostratasi in tracce nel caso V, al 13° giorno della iniezione, sale a cifre più ponderabili negli altri casi, in cui l'estrazione di liquor venne eseguita da un minimo di 12 ore a un massimo di 60 dopo la sierizzazione.

In tal modo abbiamo potuto neutralizzare dlm. 1 rispettivamente con cc. 6 di liquor nel caso VI, con cc. 15 nel caso VIII, con cc. 7,5 nel caso 12°, con cc. 10 nel caso 20°, con probabilmente cc. 30 nel caso VII, deducendo in esso il quantitativo di antitossina dalla gravità del tetano prodotto allorchè abbiamo tentato la neutralizzazione della dlm. con cc. 15.

L'entità della immunizzazione del liquor ha seguito le regole della immunità passiva, dimostrandosi, a parità di quantità iniettata, maggiore nei soggetti di minor peso (caso VI, bambina di 9 anni), e tanto maggiore per quanto minore tempo è trascorso dalla iniezione immunizzante (casi 12° e 20°).

Per confrontare l'immunità del liquor rispetto a quella del sangue abbiamo notato (vedi 2ª tabella - caso 16°) che cc. 0,05 di siero di sangue prelevato 48 ore dopo la sierizzazione difendono la cavie da dlm. 50 cioè in ogni cc. di siero di sangue esistono ben 1000 dosi antitossiche.

Possiamo allora concludere che l'antitossina iniettata per via intramuscolare passa sempre nel liquor, ma in quantità molto modesta, che nei casi nostri va da un minimo di $\frac{1}{30.000}$ (caso VII) per cc. 1 di liquor rispetto a cc. di siero di sangue, a $\frac{1}{15.000}$ (caso VIII), a $\frac{1}{10.000}$ (caso XX), a $\frac{1}{6000}$ (caso VI).

Allorchè abbiamo irritato le meningi con soluzioni di cloruro di sodio sterile alla concentrazione talora di gr. 2,50 % (casi X, XI, XII) talora di gr. 5 % (casi XVI-XIX) o con soluzioni di urotropina a g. 40 % (caso XVII) abbiamo notato un notevole aumento nel passaggio di antitossina nel liquor.

Sono infatti bastati di liquor cc. 0,10 nel caso X, cc. 0,20 nei casi XVI e XIX, cc. 0,40 nei casi XI e XVII e cc. 2 nel caso XII per neutralizzare dlm. 1 di tossina. Mostrandosi in tal caso il maggior passaggio proporzionale sempre al minor peso del soggetto, ma anche alla maggiore entità della meningite provocata. Sono infatti il caso X, bimbo di anni 3, e i casi XVI e XIX, trattati con soluzione saline più concentrate, quelli in cui maggiore è stata la quantità di antitossina passata nel liquor.

Come pure dal confronto fra il liquor del caso X, bimbo di anni 3, e del caso XVII, bimbo di anni 4, prelevati pressochè alla stessa distanza (24-34 ore) dalla iniezione immunizzante della stessa quantità di siero risulta

la minore capacità irritante delle meningi dell'urotropina rispetto al cloruro di sodio.

Prendendo in tal caso sempre come base l'immunità acquistata nel caso XVI dal sangue, ne deduciamo, in confronto, che quella acquisita dal liquor è per cc. 1 di $\frac{1}{500}$ nel caso XII, $\frac{1}{400}$ nei casi XVII e XI, $\frac{1}{200}$ nei casi XVI e XIX, $\frac{1}{100}$ nel caso X.

E prendendo allora come misure estreme nei casi a meningi integre $\frac{1}{6000}$ e $\frac{1}{30.000}$ e nei casi a meningi lese $\frac{1}{100}$ e $\frac{1}{500}$ se ne decide dalle diverse combinazioni di cifre che il titolo dell'immunità acquisita dal liquor aumenta di 12, 60, 300 volte allorchè si irritano le meningi.

Conclusioni.

Dall'esame di liquor cerebro-spinali di casi di tetano umano possiamo concludere:

1) manca sempre la presenza di tossina tetanica sia che si cerchi sul liquor quale si estrae dai soggetti, o sul liquor estratto dopo prolungate eterizzazioni o cloroformizzazioni dei p. stessi e dopo aver provocato una meningite asettica;

2) vi è sempre antitossina nei soggetti sierizzati. In quantità minima se si eseguisce la ricerca su liquor estratto come tale dai pazienti, in quantità fino a 300 volte maggiore se si ricerca in liquor di p. in cui si sia determinata una meningite asettica.

RIASSUNTO.

L'autore ha studiato il liquor di tetanici dal punto di vista del contenuto di tossina e antitossina.

La inoculazione in cavia di dosi massive di liquor (fino a cc. 17) non ha mai prodotto segno alcuno di tetano anche quando il liquor venne estratto dopo narcosi prolungata da p. in cui si era già indotta una meningite asettica.

Nel liquor invece dei soggetti sierizzati si è sempre trovata antitossina, in quantità minima però rispetto al potere antitossico acquisito dal sangue. Tale potere è nel liquor esaltabile anche di 300 volte quando si induca una irritazione meningea, anzi è proporzionale all'intensità di questo.

Roma, maggio 1936.

BIBLIOGRAFIA.

Behrind S. *Allgemeine Pathologie und Therapie* di E. V. Leyden e F. Klemperer, 1903, pag. 73.

Camus e Gournay. *Tetanos* in *Nouveau Traité de Médecine* di Roger, Widal, Tessier.

Ciuca e Danielopolu. Compt. rend. Soc. Biol., LXXIV, 115.

Fenestre e Gérard. Compt. rend. de la Soc. de Biologie, 21-10-16.

DEAN. *A report on twenty-five cases of tetanus.* Lancet, 1917, I, 673.
FRIEDEMANN V. e ELKESES A. *The blood; brain barrier in infectious diseases. Its permeability to toxins in relation to their elettrical charges.* Lancet, 226, n. 14-15, 1934.
GOZZANO M. e RIZZO C. *Ricerche su di una presunta proprietà neurolitica del liquido cefalo-rachidiano.* Boll. Soc. Ital. di Biol. Sperim
KAFKA V. *Die Zerebrospinalflüssigkeit*, 1930.
LEMAIRE e R. DEBRÉ. *Études dans le passage des sérums antitoxiques dans le liquide céphalo-rachidien.* Journ. de Phisiol. et de pathol. génér., 1911, n. 2, pag. 233.
LIBERTI R. *Il tetano cerebrale.* Minerva Medica, a. XXVI, vol. II, n. 29.
MARIE A. C. e TIFFENAU. *Étude de quelques modes de neutralisation des toxines bactériennes.* Annales Inst. Pasteur, 1908, n. 4, p. 289.
MEYER H. H. e RANSOM F. Arch. exp. Path. u. Pharmak., 1903, 369.
MUTERMILCH S. e M.lle SALOMON. *Sur la vaccination du lapin e du cobaye vis-à-vis du tétanus cérébral.* Ann. de l'Inst. Pasteur, 1930, t. 45, p. 84.
NOGARA G. *Ricerche sull'influenza del liquor nella intossicazione tetanica.* Boll. Ist. Sieroterapico Milanese, fasc. VII, luglio 1934.
PISANI. *Le alterazioni del liquor* in *Diagnostica delle malattie del sistema nervoso* di G. FUMAROLA.
PONOMAREW A. W. *Sur la capacité du liquide cérébro-spinal de faciliter la mise en liberté de la toxine tétanique, fixée par le cerveau. — Sur le rôle du liquide c.-r. dans le mécanisme de l'action de la toxine tétanique sur le cerveau.* Bull. Inst. Pasteur, n. 6, 1927, vol. 25, pag. 311.
PONTANO T. *Le malattie da infezioni.*
RAMON G. *Sul passaggio di tossina tetanica dal pollo all'uovo.* Compt. rend. de la Soc. de Biologie, 10-XI-1928.
RAMON G. e DESCOMBEY P. *Sul passaggio di antitossine e tossine attraverso la barriera meningea.* Ibid., 17-X-1931.
SABRAZÉS J., P. FLYE SAINTE MARIE e R. DE GRAILLY. *Le liquide céphalorachidien des tétaniques.* Ibid., 9-XII-1924, p. 1407.
SAINTON P. e MAILLE. *Il liquor dei tetanici.* Presse Médicale, n. 1, 1915.
SCHITTENHELM A. *Tetano* in *Trattato di medicina interna* di MOHR e STAEHELIN.
SILVESTRINI. *Tetano* in *Trattato di medicina interna* di CECONI.
SPERANSKY A. *L'influence du liquide céphalo-rachidien sur l'évolution des processus physiologiques et pathologiques du cerveau.* Ann. Inst. Pasteur, 1926, pag. 755.
VACCAREZZA R. F., VACCAREZZA A. J., PERONCINI J. *La funzione glicoregolatrice nel tetano.* Revue sud-americain de Médicine et de Chirurgie, tome II, n. 10, ottobre 1931.
VIDAL J. Compt. rend. de la Soc. de Biologie, 8-VI-1931.
VERNONI G. *Contributo alla conoscenza delle difese organiche contro le albumine eterogenee.* Archivio di Patologia e Clinica medica, vol. I, fasc. III, marzo 1922.

Roma, settembre 1935.

III.

ISTITUTO DI CLINICA DERMOSIFILOPATICA DELLA R. UNIVERSITÀ DI ROMA
Direttore: Prof. P. L. BOSELLINI.

"SULLE LIPOIDOSI,,

Un caso di lipoidosi colesterinica

(M. di Hand-Schüller-Christian)

Prof. E. TARANTELLI, aiuto.

In contrasto alla vasta letteratura già esistente sulle malattie da alterato ricambio dei lipoidi, anche i nostri più recenti trattati di Medicina Interna tacciono su questo interessante capitolo della patologia umana (1). Nè si può di ciò incolpare la conoscenza imperfetta di queste malattie, perchè esse appaiono nelle più recenti pubblicazioni sufficientemente studiate, anche se alcuni dettagli non siano ancora ben chiariti e se su alcuni casi non esista ancora un perfetto accordo di interpretazione.

Ciò è dovuto non tanto alla rarità di queste forme morbose, quanto alla poca attenzione che hanno richiamato fra noi. Infatti, se si dà una scorsa all'abbondante letteratura, essa risulta in massima parte straniera. Bisogna infatti leggere il capitolo di Urbach sulle « *lipoidosi della pelle* », dove la letteratura completa fino al 1932 è stata presa in considerazione. Oppure il lavoro di Pincherle sulla sindrome di Hand-Schüller-Christian in cui un'estesa letteratura, fino al 1931 è presa accuratamente in esame.

Di poi numerose pubblicazioni sono comparse sull'argomento specialmente in questi ultimi anni: degni di nota sono i lavori del Pick, Lesnè, Clement e Guillain, Merrit e Beryl Paige, Catherine Deaver-Lealtad, Schindler. Thannauser, Liberti e quello recentissimo di Melli.

Urbach distingue le lipoidosi generalizzate dalle localizzate: nel primo gruppo comprende la xantomatosi (xantelasmi, xanteloidi, xantoblastomi), la colesterinosi di Kerl-Urbach, la malattia di Niemann-Pick, la lipoidosi di Bürger-Grütz, la lipoidoproteinosi di Urbach-Wiethe, la malattia di Gaucher. Nel 2° gruppo comprende i xantelasmi da riassorbimento, (colesterosi degenerativa di Aschoff e Siemens, i pseudo-xantomi, altre degenerazioni xantomatose di autori precedenti), la necrobiosi lipoidica dei diabetici di Urbach-

(1) DI GUGLIELMO (*Trattato It. di Med. Int.*, Società Ed. Libr., Milano, 1931) ne parla a proposito delle malattie del reticolo-endotelio, ma una estesa trattazione delle lipoidosi (Prof. BURGER) è comparsa solo recentemente (maggio 1936) sui supplementi alla Clinica Medica del Klemperer, tradotti da Micheli e Gamna.

Oppenheim e la degenerazione lipoide della elastina (Kreibich) o imbibitio telae elasticae di Urbach.

Pick, col termine di xantomatosi comprende forme localizzate e forme generalizzate. Nelle prime distingue le forme non neoplastiche (xantelasma delle palpebre ad es.) dalle neoplastiche (blastomi, sarcomi, carcinomi, xantomi in tumori). Nelle seconde distingue le forme sintomatiche o secondarie (xantelasma dei diabetici, xantelasma in malattie del fegato con ittero e malattie croniche renali) dalle forme essenziali o primarie nelle quali comprende le colesterosi esogene sperimentali, il morbo di Gaucher col tipo osseo, la malattia di Niemann-Pick con la quale identifica l'idiozia familiare amaurotica di Tay-Sachs, la malattia di Christian-Schüller e infine un gruppo residuale comprendente i casi clinicamente corrispondenti alle xantomatosi sintomatiche, ma nei quali manca una malattia fondamentale (diabete, malattie del fegato e reni) nonchè i casi di granulomi lipoidi descritti da William Chester e Erdheim.

Thannauser è del parere che le forme secondarie dovrebbero essere abolite, perchè tutte le xantomatosi avrebbero per causa unica un disturbo del ricambio manifestantesi con la formazione di cellule xantomatose; pertanto il deposito xantomatoso sarebbe la causa prima delle malattie in cui si riscontrano i xantomi (il diabete ad es. non sarebbe la causa del xantoma, ma il deposito xantomatoso sarebbe la causa del diabete).

Esposto così nelle sue grandi linee il quadro generale delle forme morbose con alterato ricambio dei lipoidi, sarà utile ricordare per sommi capi il quadro clinico di alcune forme più importanti che, sebbene trattate dalla medicina interna, per le loro manifestazioni cutaneo-mucose debbono esser note anche agli specialisti della dermatologia perchè possano essi più intimamente valutare la portata delle manifestazioni cutanee.

Ricorderò pertanto, e per maggior chiarezza, e perchè potranno servire di base alla diagnostica del caso che riferirò, quelle forme di lipoidosi che sono dovute, come è ormai universalmente accettato, ad un alterato ricambio nel metabolismo dei lipoidi (gruppo eterogeneo — esteri di sterine, grassi complessi azotati e fosforati o solforati ecc.) — che insieme alle cere ed ai grassi neutri vanno a costituire i cosidetti « lipidi ».

Lipoidosi colesterinica. — Nelle xantomatosi è alterato il ricambio delle sterine, largamente rappresentate nel regno vegetale ed animale, e precisamente della colesterina, la più diffusa nel regno animale, sia allo stato libero (emazie) che allo stato di etere combinato con acidi grassi. Il siero di sangue normale ne contiene 100-200 mmgr. %, dei quali 40-80 mmgr. % sono rispettivamente rappresentati dalla colesterina libera, 60-120 mmgr. % da esteri di colesterina.

L'organismo umano pel suo fabbisogno di colesterina può sintetizzare le sterine oppure assorbirle direttamente attraverso l'intestino in presenza dei grassi che la rendono maggiormente solubile.

L'eliminazione della colesterina avviene in piccola quantità attraverso la bile, in gran parte attraverso l'intestino.

Un accumulo di colesterina nell'organismo può essere dovuto, secondo Thannauser:

1) ad un disturbo dell'eliminazione colesterinica, dimostrabile con diminuzione della coprosterina nelle feci;

2) ad una maggior formazione intermedia delle sterine, dimostrabile con accumulo di sterine nel sangue, e aumento della eliminazione di coprosterina e colesterina attraverso la bile;

3) ad un disturbo del ricambio intermedio (e cioè dei rapporti fra colesterina ed esteri di colesterina) così che per la presenza di grandi quantità di colesterina libera gli esteri non possono formarsi in sufficiente quantità. Tale disturbo è svelabile nel sangue con un aumento della colesterina libera e contemporanea diminuzione degli esteri, ma può anche esistere una alterazione della eliminazione, perchè il fegato regola tale rapporto sia per mezzo dell'eliminazione che per mezzo della formazione di esteri;

4) ad un accumulo locale di colesterina per alterazioni degenerative primitive di alcuni organi isolati. Esse non conducono ad una alterazione del rapporto fra colesterina ed esteri, ma solamente ad un piccolo aumento complessivo di essi nel siero, sempre secondo l'A. Ogni qualvolta si verifica un accumulo di colesterina nell'organismo, per una diminuzione ad es. attraverso l'intestino, poichè il fegato ha la funzione di trasformare la colesterina in estere, se questo organo è sano si avrà esterocolesterinemia, se invece la sua capacità funzionale è diminuita non potrà compiersi detta trasformazione e si avrà colesterinemia.

Il quadro delle lipoidosi colesteriniche nella clinica assume un aspetto multiforme perchè i depositi xantomatosi e granulomatosi che ne possono succedere possono interessare la pelle, gli organi interni, le ghiandole endocrine, ecc. per cui in assenza delle manifestazioni tipiche cutanee è facile lo scambio con altre forme morbose degli organi interni. La diagnosi è basata sulla presenza delle cellule spumose e sull'analisi chimica degli organi colpiti, nei quali si osserva una preponderanza di colesterolo e dei suoi esteri sui fosfatidi e grassi neutri (Pick).

Una forma clinica particolare è quella descritta da Hand-Christian-Schüller (ne sono noti oltre 40 casi, secondo Melli), caratterizzata dalla prevalente localizzazione ossea dei depositi lipoidei e specialmente alle ossa del cranio, dalla frequente presenza di esoftalmo e diabete insipido. Non sempre però prevalgono le alterazioni ossee, possono prevalere alterazioni della cute e degli organi interni: la sintomatologia clinica dipende dalle varie localizzazioni dei depositi lipoidei. Carattere importante differenziale dalle altre forme di lipoidosi colesteroliche è la localizzazione prevalente nelle ossa del cranio.

Lipoidosi cerebrosidica. — In questa forma si ha un accumulo del lipoide nelle cellule del reticolo-endotelio, sovratutto della milza, fegato e gangli linfatici.

Il lipoide riscontrato è in massima parte la cerasina, in piccola parte cerebron, sostanza affine alla cerasina. L'accumulo di queste sostanze è dovuto ad un disturbo del rapporto fra ceramide (abbondante nel fegato, milza e polmoni normali) e cerebrosidi (i quali al contrario scarseggiano in condizioni normali) nel senso che aumentano i cerebrosidi e quindi la cerasina.

Non sappiamo quali fermenti influiscano sulla formazione dei cerebrosidi dalla ceramide. Secondo le ultime ricerche di Thannauser, negli organi ricchi di reticolo-endotelio esiste allo stato fisiologico notevole quantità di lignocerilsfingosina che, legandosi ad un gruppo galattosico, dà origine ai cerebrosidi.

Nella clinica il quadro delle lipoidosi cerebrosidi ha l'espressione più completa nella malattia di Gaucher (ne sono descritti circa 75 casi) caratterizzata all'inizio dalla spleno- ed epato-megalia, per cui i colpiti si presentano apparentemente sani. Di poi la milza cresce rapidamente ed enormemente fino a raggiungere pesi eccezionali (fino ad 8 Kg.!) si hanno dolori all'ipocondrio sinistro, alle ossa, (femore, tibia, sterno) all'epigastrio.

Le linfoglandole superficiali sono normali, quelle profonde possono essere ingrandite. Compare una pigmentazione bruna giallo-ocra o bronzina della pelle della faccia, del dorso, delle mani e della cornea (emocromatosi). Infine si hanno modificazioni della costituzione del sangue per la eritrocitopenia, leucopenia granulocitaria e la trombopenia con emorragie nelle gengive, polmoni, stomaco, naso, utero, pelle (diatesi emorragica).

Il tipo osseo della malattia di Gaucher può simulare una tbc. o sifilide delle ossa. In tale forma la milza e il fegato sono meno intensamente colpiti, ma possono aversi artriti, fratture (frequenti al femore), gibbus; può associarsi in grado minore la sindrome emorragica. Caratteristica di questa forma è la presenza di gibbus e aspetto curvo del 3° inferiore del femore.

Il decorso della malattia di Gaucher è in genere cronico; la splenectomia porta un miglioramento sulla diatesi emorragica, ma nulla di definitivo. La radioterapia sulla milza migliora la diatesi e riduce il volume della milza, ma nessun effetto mostra sulla malattia stessa.

La diagnosi si basa sul reperto delle cellule di Gaucher nel tessuto ottenuto per puntura della milza o del midollo osseo o per biopsia di una ghiandola, il cui parenchima è rimpiazzato da cellule di Gaucher. Nella milza disseccata si trova il 10 % di cerasina la quale precipita con soluzione alcoolica diluita in forma di cristalli aghiformi aggruppati a formare caratteristiche figure a rosetta.

Le cellule di Gaucher si riscontrano per lo più a focolai: a fresco esse appaiono omogenee, opache, jaline, senza vacuoli (84 micron). Colorate col metodo tricolore di Mallory esse si presentano bleu (20-80 micron), polimorfe, a protoplasma raggrinzato, senza vacuoli, con nuclei numerosi (21 in un caso) e, se unico, eccentrico.

Lipoidosi fosfatidica. — In questa forma si ha un accumulo di lipoidi del gruppo dei fosfatidi e di sostanze grasse non solo nelle cellule del reticolo, ma anche nelle altre cellule degli organi colpiti, per cui si assiste ad una graduale distruzione dell'intera compagine cellulare; manca la cerasina. Secondo Epstein e Lich in essa si ha un disturbo del ricambio dei lipoidi riuniti; secondo Thannauser la causa di questa malattia potrebbe risiedere in un disturbo nella formazione dei cerebrosidi o dei diaminofosfatidi dalla comune originaria sostanza (ceramide). La lignocerilsfingosina legandosi con l'acido colinfosforico, può dare origine a un fosfatide (diaminofosfatide).

Il quadro della lipoidosi fosfatidica trova nella malattia di Niemann-Pick (ne sono noti circa 15 casi) l'espressione più completa. Questa è caratterizzata da un rapido e progressivo aumento della milza e del fegato nei primi mesi di vita (ascite, edemi, bronchiti), da una pigmentazione giallastra della pelle delle parti scoperte e delle sclere, notevole ingrossamento delle ghiandole profonde, modica compartecipazione delle superficiali. Possono aversi anche pigmentazioni nella mucosa orale come nel morbo di Addison (surreni?); di poi si sviluppano sintomi nervosi. Secondo Pick, alcuni casi di idiozia fami-

liare amaurotica di Tay-Sachs (cecità, morte per distruzione delle funzioni cerebrali) sarebbero una forma speciale della malattia di Niemann-Pick, avendo l'A. dimostrato la completa entità istologica delle alterazioni del cervello.

La diagnosi è basata sulla presenza delle cellule di Niemann-Pick nella milza, midollo e linfoghiandole, sulla lipemia, sulla presenza di vacuoli nei linfociti e polinucleati, ma sovratutto sull'esame chimico degli organi colpiti. Notevole importanza assume per la diagnosi il reperto delle cellule di Niemann-Pick nel tessuto ottenuto per puntura della milza, delle ghiandole profonde, del midollo osseo. Esse presentano un protoplasma alveolare o schiumoso con 1 o 2 nuclei, raramente molti. I vacuoli si osservano alla periferia mentre il centro del corpo cellulare è omogeneo. Son più piccole delle cellule di Gaucher (20-60 micron in sezioni, 40 micron in preparazioni a fresco) e più o meno rotondeggianti.

Con la colorazione tricolore di Mallory si colorano in grigio-bluastro sporco e mostrano, in sezioni o in strisci, un reticolo ben sviluppato a struttura spumosa. Possono colorarsi, sebbene irregolarmente, anche col Sudan III, rosso scarlatto, bleu di nilo solfato e acido osmico.

La splenectomia può dare un miglioramento transitorio, ma la malattia porta inesorabilmente alla morte dopo pochi mesi dalla nascita, al massimo nel 2° anno di vita.

Lipoidosis cutis et mucosae (proteinosi lipoidale di Urbach). — In questa forma si ha un alterato ricambio lipoidale generale e locale con depositi di fosfatidi solubili in acetone, che sembrano legati ad un corpo proteico (sostanza complessa di proteina e lipoide). Probabilmente si tratta di un miscuglio fisico-chimico, poichè non è possibile separare il lipoide dalla sostanza proteica.

Non è stata possibile una determinazione più rigorosa del corpo proteico, mancando prove istochimiche.

Fatto differenziale dalle altre lipoidosi che il lipoide non si trova dentro le cellule (fagocitosi lipoidale) e quindi ad esse legato, ma imbibisce egualmente sia le cellule che la sostanza intercellulare.

In Clinica si osservano tre forme per lo più isolate, ma a volte due forme combinate; compaiono quasi sempre in soggetti con diabete latente. Una di queste forme si presenta con noduli gialli della pelle sulla faccia e sul gomito, un'altra con eminenze verrucoidi alle dita, in altri casi infine estese chiazze si osservano sulla mucosa della bocca, faringe, tonsille.

Tutte queste lipoidosi riconoscono per causa prima un alterato ricambio dei lipoidi, e sono in massima parte ben note anche nei dettagli. Esistono però delle lipoidosi localizzate, quali ad es. le *colesterosi degenerative infiammatorie* (Aschoff e Siemens), la *lipoidosi necrobiotica dei diabetici* (Urbach-Oppenheim) e la *lipoidosi elastinica* (Kreibich-Urbach) nelle quali il lipoide non è ancora ben determinato e che sono le conseguenze di processi degenerativi, infiammatori, granulomatosi, necrobiotici).

Dal punto di vista isto-chimico, sebbene i metodi impiegati siano ancora discussi nel loro valore e significato, la diagnosi differenziale delle varie lipoidosi è basata su metodi di colorazione vari.

Col Sudan III gli esteri di colesterina e i miscugli di esteri di colesterina

con acidi grassi si colorano in rosso-bruno, i grassi neutri in rosso splendente, le sostanze lipoidi (lecitine) in rosso, gli acidi grassi in giallo.

Col solfato di bleu nilo (Lorrain-Smith) gli esteri di colesterina e i miscugli di essi con acidi grassi in bleu scuro, le sostanze lipoidi tra il rosso e il bleu, i grassi neutri in rosso, gli acidi grassi in bleu.

Con la colorazione di Smith-Dietrich si colorano in bleu scuro (reazione positiva), i miscugli di esteri di colesterina con acidi grassi, le sostanze lipoidi e gli acidi grassi, non si colorano gli esteri di colesterina e i grassi neutri. Secondo Kaufmann e Lehman con questa colorazione danno la reazione positiva i fosfatidi, i cerebrosidi e i miscugli di questi con acidi grassi e trigliceridi, come pure nei miscugli di esteri della colesterina; la reazione è negativa per i composti di colesterina e di acidi grassi.

Con la fissazione e colorazione di Ciaccio le sostanze lipoidi (lecitine) si colorano in giallo-arancione o rosso-arancione (Sudan III), egualmente si colora la cefalina, mentre la sfingomielina non si colora. Se si colora col solfato di bleu-nilo le goccioline si colorano in violetto o bleu-violetto. I grassi neutri e gli acidi grassi, colesterina e esteri colesterina rimangono non colorati. Secondo Kavamura l'acido oleico e i saponi dell'acido oleico dovrebbero prendere egualmente la colorazione.

Osservazione. — Il caso che sto per illustrare occorse alla nostra osservazione per la comparsa di xantomi della cute; la poliuria che il p. ci accusò fin dal suo primo ingresso in Clinica, ci fece sospettare la sindrome di Christian-Schüller, diagnosi che fu confermata dai reperti radiologici delle ossa e specialmente quelli caratteristici della teca cranica. L'interesse risiede non tanto sulla rarità della forma morbosa quanto su alcune considerazioni che ci permettono fare gli esami clinici, ematologici, chimici, ecc.

P. Nazzareno, di anni 49, portiere, da Senigallia. Entra in Clinica il 13 dicembre del 1934. Nulla di notevole nel gentilizio. Il padre, di 80 anni, è vivente e sano: la madre, morta a 72 anni per emorragia cerebrale, ebbe 8 gravidanze a termine, di cui una gemellare (i due neonati morirono dopo pochi mesi di malattia imprecisabile). Tre fratelli e tre sorelle sono viventi e sani.

Nessuno della famiglia presenta eruzioni xantomatose nè alterazioni ossee. Il p. ebbe allattamento materno: non ricorda di aver sofferto alcuna malattia nell'infanzia nè di poi; nega malattie veneree, non fumatore, forte bevitore dall'età di 35 anni fino ai 45 (3-4 litri di vino al giorno), da quattro anni beve modicamente.

A 26 anni contrasse matrimonio con donna sana, dalla quale ebbe due figli, viventi e sani, i quali non presentano alcuna alterazione riferibile alla malattia del padre. Da circa 4 anni soffre di impotenza sessuale completa: nessun appetito sessuale. Il paziente, che si presentò alla nostra osservazione per la dermatosi che lo deturpava, imputa l'insorgenza di essa al grave choc nervoso prodotto dal fatto che sei anni prima era stato improvvisamente licenziato dalle funzioni di guardia municipale, nega assolutamente la coincidenza o precedenza di traumi fisici.

La dermatosi ebbe inizio alla fronte e si stese di poi gradatamente sul viso e sul collo, fino ad occupare le sedi attuali. Circa due anni dopo l'insorgenza della dermatosi, il paz. cominciò ad avvertire (4 anni fa circa) sete intensa e minzioni frequenti ed abbondanti, segni che si sono andati sempre più aggravando tanto da rendergli difficile anche il sonno. Da circa due mesi e mezzo soffre di inappetenza e debolezza generale, da un mese circa avverte saltuariamente dolori spontanei alla spalla, al gomito e al ginocchio sinistro con notevolissima diminuzione delle forze, sovratutto all'arto superiore sinistro. Il suo peso è sceso da Kg. 95 a Kg. 78.

Negli ultimi due anni i denti sono divenuti tutti vacillanti e due di essi sono caduti. In questi ultimi giorni ha perduto completamente l'udito a sinistra. Alvo stitico da due mesi circa.

E. O. Individuo in condizioni generali piuttosto scadenti: deve essere sorretto per

fare qualche breve tragitto. Masse muscolari discretamente conservate, ipotoniche; pannicolo adiposo piuttosto scarso ad eccezione dell'addome. La cute è pallida, piuttosto fredda al tatto, assottigliata, sollevabile in pieghe, elastica. I peli sono piuttosto radi e presentano precoci caratteri di senilità. In corrispondenza della faccia e della regione latero-cervicale del collo si osservano delle chiazze isolate o confluenti, di colorito giallastro, color pelle di camoscio, a superficie integra, a limiti netti, alcune rilevate ed altre pressochè pianeggianti.

La dermatosi colpisce (fotogr. n. 1) ambedue le palpebre superiori, parte delle regioni temporali, le regioni zigomatiche e le regioni frontali, sovratutto nella metà sinistra. Si presenta in parte pianeggiante, in parte leggermente rilevata, a limiti netti. In corrispondenza degli angoli interni degli occhi, le chiazze, pur mantenendo gli stessi caratteri di colorito delle precedenti, sono notevolmente rilevate sì da prendere l'aspetto tuberoso. Mentre la maggior parte delle lesioni confluiscono parzialmente tra di loro, alcune se ne osservano isolate, sia sulla fronte che nella regione latero-cervicale di si-

FIG. 1.

nistra e sono quasi tutte di aspetto tuberoso, di consistenza in parte molle, in parte fibrosa, di aspetto ovalare, di grandezza varia (cm. 3 per 1, cm. 2 per 1).

Le mucose visibili non presentano alcuna alterazione.

In corrispondenza delle regioni tibiali, prevalentemente a sinistra, si notano i segni di un complesso varicoso.

L'*apparecchio scheletrico*, che ad un esame superficiale non mette in rilievo alterazioni importanti, in realtà è sede di gravi lesioni distruttive. Il cranio, non doloroso in alcun punto, presenta radiologicamente nelle regioni fronto-parietali e parieto-occipitali numerose immagini porotiche a limiti netti, a stampo, in parte confluenti sì da ricordare il tipico cranio a carta geografica. Nulla si riscontra in corrispondenza della sella turcica e delle altre ossa della faccia e della base del cranio.

Nulla in corrispondenza della gabbia toracica e del bacino. Il femore destro, in corrispondenza della regione del collo chirurgico, presenta una struttura ossea alterata, per la presenza di varie zone di osteoporosi circoscritta, a limiti netti, a bordi non addensati; ampie e voluminose zone di osteoporosi si osservano in corrispondenza del terzo medio ed inferiore, in modo molto più accentuato a sinistra, e la corticale si presenta

interrotta da queste ampie lacune che presentano bordi netti e un po' frastagliati, non addensati.

Tibia e peroni: numerose zone di osteoporosi con i caratteri delle zone osservate nei femori, ma meno ampie e di grado minore, specialmente evidenti a sinistra. La struttura ossea dei capi articolari del ginocchio è normale.

Omero destro: in corrispondenza del terzo inferiore si notano varie ampie zone di osteoporosi; la corticale dal lato vasale appare irregolare, a scalino (pregressa frattura ?). Nessuna alterazione dei capi articolari del gomito destro e sinistro.

Ulna e radio: in corrispondenza dell'olecranon a destra e per tutta l'estensione del radio e dell'ulna a destra e a sinistra si osservano varie zone di osteoporosi dai caratteri suddetti. Denti in massima parte conservati (due di essi sono caduti negli ultimi due anni) ma oscillanti, sì da rendere molto difficile la masticazione: non sono evidenti però fatti infiammatori gengivali.

Sistema linfoghiandolare: normale in tutte le regioni esplorabili.

Collo: non presenta alcuna anomalia, ad eccezione di quanto si riferisce alla cute, la tiroide appare di grandezza e di consistenza normale.

Torace: piuttosto cilindrico, simmetrico, con modico grado di enfisema polmonare. Cuore nei limiti, non soffi valvolari, toni lontani. L'aorta e le arterie periferiche non presentano alterazioni, almeno clinicamente. L'esame radiologico nulla rileva di particolare importanza, a carico degli organi interni. Pressione massima 130, minima 90.

Addome: trattabile, indolente; voluminosa ernia scrotale sinistra. Limite superiore del fegato in corrispondenza della V costola all'emiclaveare, in basso deborda di due dita trasverse dall'arcata costale con bordo duro, sottile, indolente, la superficie è liscia e regolare. La milza si limita in alto all'8° spazio lungo l'emiascellare, in basso si palpa appena il suo polo inferiore nelle profonde inspirazioni.

Sistema nervoso: Il p. ha un aspetto sofferente, profondamente astenico, voce eunucoide, si commuove facilmente, sensorio pigro.

I riflessi profondi sono presenti, uguali, pronti, piuttosto vivi: notasi qualche scossa di nistagmo nello sguardo verso destro, segno di Chwosteck positivo, presenza di dermografismo rosso.

Esami speciali: Apparato urogenitale normale se si eccettua una certa atrofia dei didimi e specialmente quello di sinistra. La prostata è palpabile, ma non presenta alterazioni notevoli. Minzione frequente ed abbondante. Urina delle 24 ore dai 5 ai 7 litri, di colorito pallido, paglierino, reazione debolmente acida, peso specifico 1001, albumina e zucchero assenti, urobilina, pigmenti biliari, acetone e indacano assenti. Sedimento normale. Cloruria 5-30 ‰.

L'esame otorinolaringoiatrico nulla mette in rilievo a carico del faringe, laringe ed orecchio medio ed esterno; si nota solo notevolissima diminuzione dell'udito a sinistra e una piccola chiazza di color giallo sporco sul setto nasale a sinistra nel punto di passaggio fra cute e mucosa. L'esame oftalmoscopico mostra: nervi ottici normali, vasi di calibro normale, cornea trasparente e lucente, camera anteriore normalmente profonda, iride di colore e disegno normale, cristallino trasparente. Potere visivo 10/10 in OO, equilibrio muscolare normale in OO, pupille isocoriche e normalmente reagenti, rifrazione emmetropica in OO, campo visivo normale per il bianco e per i colori, con scotomi, sensocromatico luminoso normale in OO.

Sangue: reazione di Wassermann, Meinicke (M K R II) e Kahn negative. Glicemia 0,97 ‰. Azotemia 0,37 ‰. Colesterinemia (metodo Grigaut) 1 ‰. Cloruremia 2 ‰. Calcemia mmgr. 90 ‰. Globuli rossi: 4.600.000. Globuli bianchi: 5.000.

Formula leucocitaria fatta su 100 elementi in uno stesso vetrino qualche giorno dopo l'ingresso in Clinica: Neutrofili 59 %; Eosinofili 9 %; Basofili 1 %; Monociti 10 %; Linfociti grandi e piccoli 30 %. Ripetuta dopo 15 giorni su 300 elementi in uno stesso vetrino: granulociti neutrofili 52 %, eosinofili 9, %, basofili 1 %, linfociti piccoli 19 %, linfociti grandi 8 %, monociti 7 %, endoteli 2 %, metamielociti neutrofili 1 %, cellule di Rieder 1 %.

Alcune forme di linfociti grandi e di monociti presentano caratteri istioidi per la presenza di un ampio protoplasma, irregolarmente basofilo, di forma irregolare (monociti), e ricco di granulazioni azzurrofile; anche il nucleo di alcuni monociti ha un aspetto spugnoso istioide. Non si osservano vacuoli evidenti nel protoplasma. Solo una

cellula di quelle osservate con i caratteri in parte del monocita e in parte della cellula di Turk presenta delle irregolari vacuolizzazioni, le quali tuttavia possono riscontrarsi comunemente in cellule del tipo Turk.

Intradermoreazione tubercolinica leggermente positiva.

Decorso: Il p. rimase degente nella nostra Clinica circa tre settimane. Durante questo tempo egli andò successivamente aggravandosi: l'astenia divenne sempre più spiccata, l'inappetenza pressochè completa, comparvero piccoli fenomeni spasmofilici, crampi, formicolii e parestesie agli arti, specialmente a quello superiore sinistro; la sordità all'orecchio divenne pressochè completa.

Cinque giorni prima che egli morisse comparve improvvisamente un'ematuria vescicale che durò, non di continuo, per tre giorni circa.

Il p. sembrò migliorare, senonchè dopo il pasto usuale della sera, che era stato un po' più abbondante, fu colpito da paralisi dell'arto superiore ed inferiore di destra, dopo un'ora circa perdette completamente la coscienza, ed alla notte, dopo circa otto ore, si spense con i segni di un'emorragia bulbare.

Reperto anatomico (prof. Bompiani): Rigidità cadaverica conservata negli arti superiori ed inferiori. Ernia scrotale sinistra. Chiazze di pigmentazione a tipo varicoso sulla cute delle regioni tibiali. Macchie ipostatiche su tutto il tronco di dimensioni ineguali,

FIG. 2.

con erosione del tavolato interno e di consistenza molle alla palpazione sul fondo di tali aree. La più estesa di queste, che misura cm. 7 per 6 di diametro, è situata sulla faccia interna del frontale a sinistra e presenta anche aderenze con la pachimeninge a mezzo di un tessuto fibroso di colorito giallastro. Altra area pure estesa si trova in corrispondenza specialmente del parietale sinistro estendentesi in parte sull'altro lato. Una erosione anche più profonda di tutta la teca, con sostituzione del tessuto molle, si trova sul parietale destro, posteriormente, in vicinanza della sutura (vedi fotografia n. 2). Il tavolato esterno è di spessore piuttosto aumentato. La dura è piuttosto tesa. Incidendo il seno longitudinale superiore si apprezza un rivestimento fibroso della pachimeninge. La dura madre, sulla faccia interna, presenta un aspetto giallognolo come per deposizione materiale molle e giallastro che si lascia asportare facilmente e corrisponde agli ispessimenti fibrosi notati all'esterno e alle usure della teca. Seni della base, non trombosati; contengono sangue fluido. All'ispezione della regione della sella turcica, si nota l'apofisi clinoidea posteriore destra più prominente, però non appare svasata. Nulla a carico dei vasi e nervi della base. Lieve opacamento della leptomeninge nelle fosse cerebello-bulbari. Normale l'architettura degli emisferi. Lieve edema della massa cerebrale. L'epifisi appare piuttosto grossa. Nulla a carico del III ventricolo. Aperto il IV ventricolo si nota che il pavimento dello stesso nella sezione alta è prominente e globoso, con aspetto molle del tessuto, che appare variegato per la presenza di stravaso emorragico sottostante, senza spandimento nella cavità del ventricolo stesso e degli altri ventricoli.

Grasso sottocutaneo dell'addome abbondante. Diaframma al 3° spazio a destra, al 4° a sinistra. Assenza di liquido nella cavità addominale. Grande omento ricco di grasso, libero da aderenze.

Corpo libero (?) nell'addome, della grandezza di una nocciola, di consistenza molle, di aspetto fibroso in parte ed in parte come di materiale poltiglioso. Aia cardiaca coperta. Margini anteriori dei polmoni liberi. Assenza di liquido nelle cavità pleuriche. Abbondante grasso nel mediastino anteriore. Modica quantità di liquido nel pericardio. Carne del cuore flaccida. Imbibizione emoglobinica dell'endocardio dell'aorta e delle valvole aortiche. Nulla a carico della mitrale e dell'endocardio dell'atrio S. Lievemente ispessito l'endocardio del ventricolo S. nella sezione alta. Negativo l'esame dell'arteria polmonare e delle sigmoidi. Endocardio dell'atrio D. liscio, lucente e trasparente. Nulla a carico della tricuspide.

Qualche aderenza pleurica fibrosa interlobare a S. Modica antracosi e iperplasia delle ghiandole dell'ilo del polmone D. Segni di ipostasi e di edema alla base. Piccolo nodulo calcificato nel sottoapice dello stesso polmone. Notevole edema anche del polmone S. Le ghiandole non sono ingrossate.

Milza (gr. 300) con capsula alquanto ispessita, grinzosa, molle in notevole stato di putrefazione.

Ispessimento cicatriziale del mesentere in un tratto circoscritto, vicino all'inserzione intestinale.

Appendice normale. Il contenuto dell'ernia scrotale è in massima parte costituito da grasso. Surrene S. piuttosto ampio, ma appiattito. Surrene D. (gr. 10) eguale al S. Rene destro cianotico, specie nelle piramidi, corticale piuttosto pallida, ma con disegno ben conservato: i limiti con la midollare sono netti, lievi tinta rosea da imbibizione emoglobinica. Normalmente visibili i glomeruli. La capsula si toglie facilmente, la superficie esterna scapsulata si presenta liscia e conferma il giudizio di cianosi del viscere.

Fegato (gr. 2570) voluminoso, a margini arrotondati, a superficie liscia. Aspetto alquanto marezzato per la presenza di tratti di colorito giallognolo, che si alternano con altri di colorito roseo. Cistifellea libera da aderenze, senza calcoli, con bile fluida ben colorata. Nulla a carico delle altre formazioni dell'ilo.

Il fegato alla sezione di taglio mostra il disegno lobulare manifesto, consistenza normale. Non pare vi sia aumento del connettivo. Nel lobo sinistro, sulla metà della faccia superiore, si apprezzano lobuli di colorito giallognolo, che comprendono gli strati più superficiali del viscere. Altra area in cui è manifesto questo colorito giallo si trova sul lato destro presso il legamento sospensore e ricorda l'infarto adiposo di Cesaris Demel, per quanto proseguendo nei tagli si noti che tale aspetto si estende molto di più che non soglia in tali casi. In forma di una fine marezzatura giallognola tale reperto si nota in tutto il fegato (aspetto di fegato grasso). Pancreas (gr. 120) allungato, appiattito. Picchiettature emorragiche alla superficie di qualche tratto del viscere. Manifesti i follicoli solitari del colon. Nell'ileo si notano delle pigmentazioni scure, in parte attorno a placche di Peyer, in parte indipendenti, le prime con qualche tonalità di tipo emorragico, le seconde invece nettamente scure. Nulla nel digiuno. Stomaco dilatato, lievi suffusioni emorragiche della mucosa del fondo. Nulla nell'esofago. Ghiandole periaortiche modicamente ingrossate scure. Vescica dilatata, a colonne, pallida: suffusioni emorragiche della grandezza di una lenticchia nella mucosa vescicale, in numero di 3-4. Prostata di aspetto fibroso: qualche piccola cisti colloide. Testicolo D di aspetto fibroso, non più filante come di norma. Lo stesso aspetto ha il testicolo S. Aorta: aspetto di placche fibrose e di ulcere ateromatose estese a tutta l'aorta. Midolla del terzo medio del femore D. rosso a sostanza ossea compatta.

Notevole sviluppo delle papille della base della lingua. Null'altro di notevole all'esame delle prime vie respiratorie. Tiroide di aspetto normale (gr. 20).

Diagnosi anatomica. — Chiazze di infiltrato xantomatoso sulla cute delle orbite, della fronte, dei lati del collo. Aree di rarefazione nel tavolato interno della calotta cranica. Focolaio emorragico in corrispondenza del pavimento del IV ventricolo nel suo terzo superiore Arteriosclerosi fibrosa e degenerativa di tutta l'aorta. Ispessimento fibroso della pachimeninge da parte di un tessuto di aspetto xantomatoso. Epatomegalia (gr. 2570) con aree di aspetto come da infiltrazione adiposa più intensa e steatosi diffusa del viscere. Milza (gr. 300) flaccida per lieve putrefazione con lieve tumore cronico. Midollo rosso nel terzo medio del femore destro. Miocardio flaccido. Nulla a carico delle altre ghiandole a secrezione interna. Suffusioni emorragiche circoscritte della mucosa vescicale. Chiazze di pigmentazione nerastra della mucosa dell'ileo. Congestione renale.

Strisci sul midollo del femore. — Vengono colorati col metodo di May-Grunwald-Giemsa. In essi si nota ricchezza di elementi ematici, di emocitoblasti e cellule della serie mieloide (midollo funzionante) con il tipo dei mieloblasti e dei mielociti di vario tipo. Gli elementi della serie rossa sono presenti in quantità discreta (eritroblasti basofili, policromatofili, ecc.) come di norma. Assai scarsi i megacariociti. Sono presenti abbondanti elementi endoteliali e istiocitari a protoplasma irregolare, debolmente basofilo, ricco generalmente di granulazioni azzurrofile, con zone sparse irregolarmente di ossifilia; il nucleo è tipicamente a spugna. Non si notano in queste cellule particolari inclusioni protoplasmatiche. Gli elementi endoteliali presenti nel midollo si presentano di aspetto diverso per grandezza e per caratteri nucleari e protoplasmatici: vi sono elementi piccoli della grandezza di un monocita ed alcuni (più rari) grandi, a tipo di cellule giganti. Sono particolarmente questi ultimi che rappresentano nel protoplasma un numero talvolta anche rilevante di vacuoli; questi vacuoli sono irregolarmente disposti nel protoplasma, di varia grandezza e forma; alcuni sono nettamente rotondeggianti e danno a prima vista l'impressione di globuli rossi fagocitati, ma un'attenta osservazione permette di escludere tale possibilità trattandosi invece di veri e propri vacuoli (v. mi-

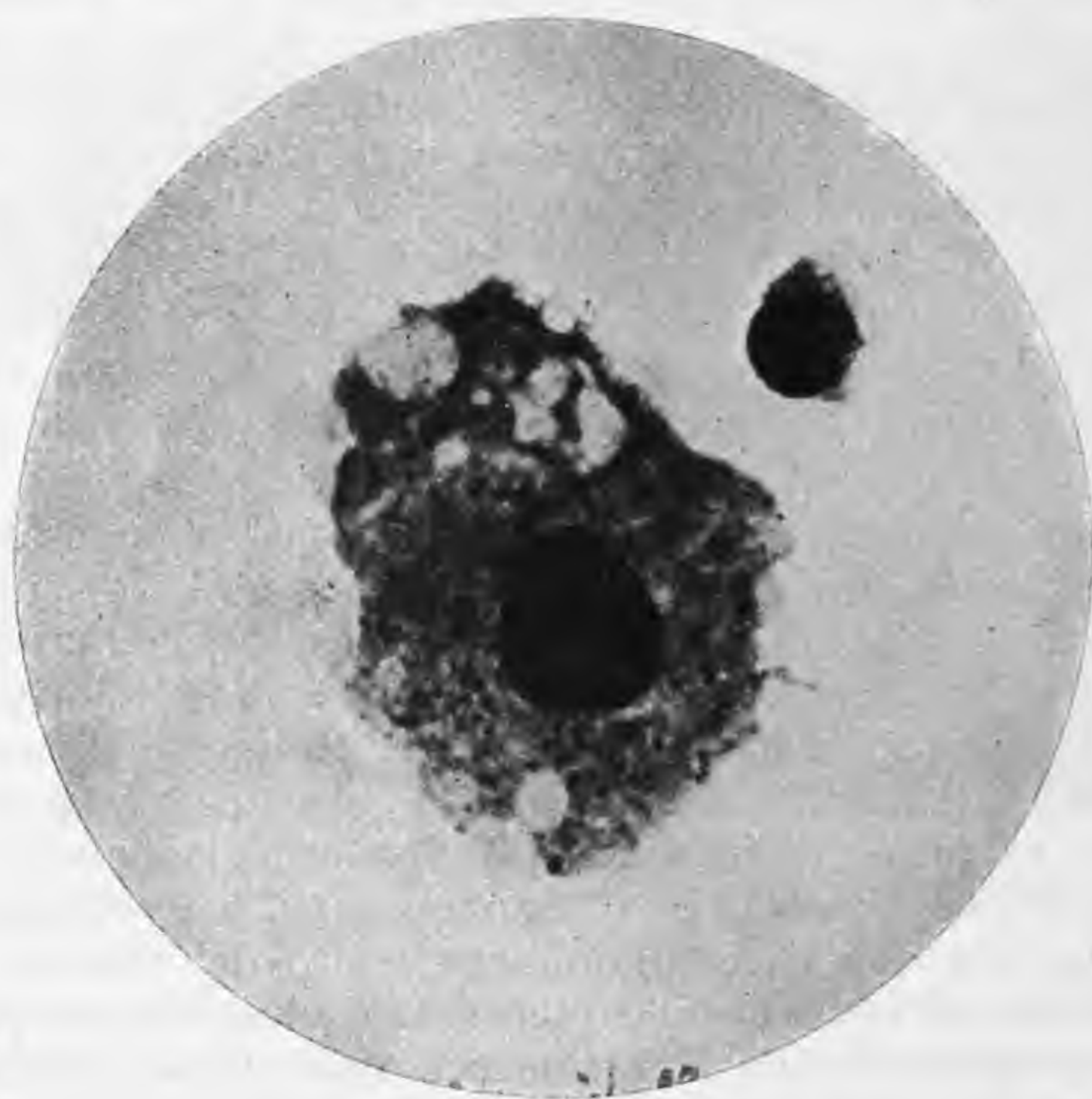



FIG. 3. — Grossa cellula del midollo osseo del femore.

crofotografia n. 3). In alcuni elementi si hanno anche segni di fagocitosi, in quanto sono presenti nel protoplasma dei detriti, accanto a granulazioni azzurrofile irregolarmente sparse nel protoplasma, di varia grandezza e forma (a granuli e talvolta anche a filamenti). Il protoplasma è debolmente basofilo, con intensità non uniforme e con presenza di qualche zona ossifila. Anche il nucleo si presenta di forma e aspetto diverso. Si hanno elementi con nucleo unico, piccolo, eccentrico, costituito di una piccola massa abbastanza compatta di cromatina: altri elementi presentano un nucleo pure unico, ma più grande, irregolare di forma e con reticolo cromatico meno compatto. Altre cellule sono invece plurinucleate o con grosso nucleo di forma bizzarra, lobato, a reticolo cromatinico evidente e con abbastanza evidenti residui nucleolari, oppure con numerosi nuclei piccoli, a massa cromatinica compatta, avvicinati l'uno all'altro e a volte in parziale fusione (vedi fig. n. 4). In conclusione si tratta di cellule che non hanno caratteri fissi, che però sembrano un po' diverse sia dalle tipiche cellule di Gaucher, sia dalle tipiche cellule di Niemann Pick, nè si tratta comunque di megacariociti.

Dosaggio dei lipidi su lesioni cutanee e meningee. — Fu eseguito col micrometodo di Bang-Condorelli (impiegato per la cute da Sannicandro). Il metodo si basa sull'estrazione frazionata in etere di petrolio (colesterina libera e grassi neutri, in acetone (eteri di colesterina, acidi grassi, saponi) e in alcool (fosfatidi). I risultati furono i seguenti:

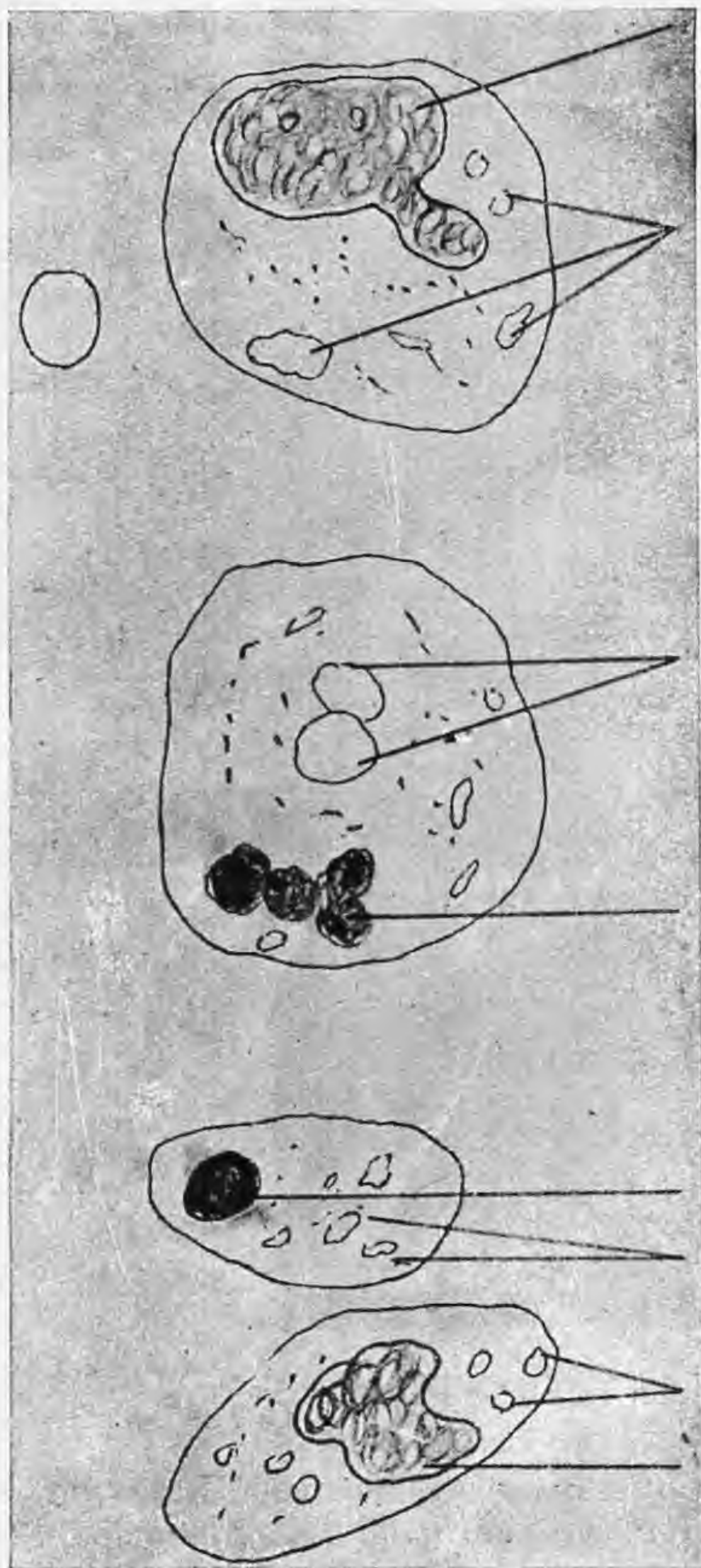
a) *pelle* xantomatosa: colesterina 7 %, grassi neutri 5,5 %, eteri di colesterina 9,5 %, saponi e acidi grassi 10 %, fosfatidi 6 %;

b) *meninge* con deposito xantomatoso: colesterina 8 %, grassi neutri 1,7 %, eteri di colesterina 26 %, fosfatidi 1,45 %.

Esame istologico della pelle. — Si prelevano due pezzi di tessuto xantomatoso, sul viso e sul collo, per le preparazioni seguenti:

a) *Ematossilina eosina.* In corrispondenza della zona alterata delle sezioni cutanee, si nota: l'*epidermide* è assottigliata e non presenta più i normali zaffi interpapillari,

FIG. 4.

Tipi vari di cellule endoteliali del midollo osseo del femore.

nucleo a reticolo cromatinico ancora evidente.

vacuoli.

vacuoli.

nuclei a cromatina compatta.

nucleo

vacuolo.

vacuolo.

nucleo a reticolo ancora un po' evidente.

Protoplasma debolmente basofilo in tutti gli elementi, con granulazioni azzurrofili.

strato corneo ispessito, granuloso normale, normale lo strato delle cellule spinose, se si eccettua la presenza in quasi tutte le sezioni di abbondanti vacuoli perinucleari delle cellule stesse. Lo strato basale, in massima parte conservato, è poco riconoscibile in alcuni punti o addirittura scomparso, ricco di pigmento nelle zone corrispondenti all'epidermide meno assottigliata, povero o mancante nelle zone in cui gli zaffi epidermici sono scomparsi. Al disotto dell'epidermide, il derma superficiale non presenta più le normali papille nè si riconoscono evidenti i vasi sanguigni delle medesime. Il connet-

tivo si presenta denso e compatto immediatamente al disotto dell'epidermide, scarso e irregolare tra le cellule xantomatose. Queste appaiono numerose, stipate, di grandezza varia, a volte ovalari, per lo più poligonali, prive di nucleo oppure con nucleo unico, per lo più eccentrico e piccolo, oppure con nuclei multipli (3 o 4), il protoplasma è ampio, schiumoso, ben delimitato. Altre cellule con gli stessi caratteri, ma contenenti 15-20 nuclei riuniti al centro del protoplasma (v. microfotografia n. 5) sono sparse nel derma e sovratutto nella parte superficiale (cellule giganti xantelasmatiche), in corrispondenza del *derma medio* il connettivo è meno denso, le cellule schiumose più piccole, rarissime le forme giganti. I vasi venosi appaiono ripieni di sangue; quelli arteriosi, o sono normali o circondati da piccole cellule schiumose disposte a manicotto, oppure presentano lieve infiltrazione di cellule linfocitarie. Il tessuto xantomatoso è ben

FIG. 5. — Cellule schiumose di xantoma con forme giganti numerose.

delimitato nella parte profonda del derma, dove questo appare normale. Il *derma profondo* non presenta alcuna alterazione; il *sottocutaneo* è normale. Le *ghiandole pilosebacee*, i tubuli e le *ghiandole sudoripare*, per quanto mi è stato possibile osservare, non presentano segni di ipertrofia o fatti degenerativi, nè presentano speciali rapporti con le cellule schiumose che le circondano.

b) *Orceina*. Le fibre elastiche sono scomparse in corrispondenza del tessuto alterato, nelle zone risparmiate dal processo esse sono molto ridotte immediatamente sotto le papille, negli strati profondi invece sono irregolarmente ondulate, spezzettate in tozzi e corti frammenti.

c) *Von Gieson e Unna-Pappenheim*. Nulla di notevole se si eccettua qualche rarissima plasmacellula in mezzo al tessuto schiumoso.

d) Sudan III. A piccolo ingrandimento tutte le zone alterate si presentano infarcite da ammassi irregolari o da goccioline di grasso di forma rotondeggiante, di grandezza varia, di colorito rosso-bruno. Il derma superficiale a immediato contatto con l'epidermide e questa, non presentano alcun deposito di grasso; solo in qualche punto le goccioline colorate si spingono fino all'epidermide, che però è completamente libera in tutti i punti delle sezioni. I dotti sudoripari e pilosebacei sono pure risparmiati, mentre le ghiandole sebacee sono anch'esse ripiene della medesima sostanza; nulla si nota dentro le ghiandole sudoripare. A forte ingrandimento si vede che le goccioline di grasso sono contenute nelle cellule a protoplasma schiumoso, oppure a guisa di manicotto attorno ai vasi sanguigni.

Alcune cellule di forma poligonale o ovalare con unico nucleo hanno un protoplasma non certamente schiumoso e non contengono goccioline di grasso. Altre infine contengono scarse e minutisisme goccioline nel protoplasma già di aspetto schiumoso.

Si riscontrano insomma delle cellule non schiumose, prive di depositi, altre con protoplasma almeno parzialmente schiumoso (per lo più sono le forme piccole e ovalari) contenente minutissime goccioline, altre infine, e sono la maggior parte, nettamente schiumose e completamente ripiene.

e) Lorrain-Smith (solfato di bleu nilo). A piccolo ingrandimento le cellule spumose appaiono a protoplasma pressochè incolore, nè si vedono le zolle descritte nelle preparazioni col Sudan III. A forte ingrandimento invece si osserva il protoplasma contenente minutissime goccioline di colorito bleu, piuttosto scure (esteri di colesterina e miscugli con acidi grassi).

Fermando l'attenzione su una stessa cellula, si osservano inoltre vacuoli protoplasmatici rotondeggianti, a contenuto verosimilmente di goccioline grasse non colorate. Questo fatto è meglio rilevabile sulle cellule giganti che col Sudan III apparivano fittamente riempite di lipine. Non si vedono ammassi come nelle preparazioni col Sudan III, e quantitativamente risulta colorata minor quantità di quella che appare con la colorazione per i lipidi totali.

Metodo Ciaccio (colorazione col Sudan III). A piccolo ingrandimento, e specialmente nel derma superficiale, le cellule schiumose appaiono ben definite ed evidente la trama protoplasmatica riempita di piccole goccioline di colorito rosso arancione pallido (sostanze lipoidi). Solo nella profondità del derma medio si osserva qualche ammasso colorato costituito da goccioline addossate, ma queste zolle si trovano in massima parte lungo le pareti delle arteriole. Non si osservano lipine dentro le ghiandole sebacee come col Sudan III. Osservando le sezioni a forte ingrandimento risultano ben chiari i tre aspetti delle cellule, come ho già detto a proposito del Sudan III.

Smith-Dietrich. La reazione è completamente negativa (miscugli di esteri di colesterina con acidi grassi).

Riassumendo, sono da rilevare i seguenti fatti: alcune cellule poligonali o ovalari piccole, a protoplasma uniforme non presentano lipidi, altre della stessa forma, a protoplasma schiumoso, ma più grande, presentano scarse lipine nel protoplasma (le più giovani?) altre infine (le più vecchie?) sono chiaramente spumose e infarcite di lipoidi.

Diagnosi. — I segni clinici e i reperti radiologici insieme ai reperti chimici valgono a confermare la diagnosi del caso su esposto, anche in assenza dell'esoftalmo che, come è noto, può mancare. Per quanto riguarda le manifestazioni scheletriche, alcune osteopatie a carattere distruttivo localizzate o diffuse possono dar luogo a incertezze diagnostiche, però in esse si riscontrano quadri clinici, reperti chimici, istopatologici e radiologici che permettono a sufficienza la differenziazione dal nostro caso. Ritengo pertanto inutile intrattenermi sulla diagnosi differenziale con l'osteomalacia, la craniotabe rachitica, l'osteopsatirosi, l'osteite fibrosa cistica generalizzata (m. di Recklinghausen) o circoscritta (2ª malattia di Schuller), il m. di Paget. I mielomi multipli (m. di Kaller-Bozzolo) a sede cranica se ne differenziano per la dolorabilità, per la rapida evoluzione, per l'aspetto radiologico. I tumori meta-

statici multipli (carcinosi) raramente colpiscono con tale abbondanza il cranio e le altre ossa, nel qual caso si accompagnano ad un quadro clinico grave ben differente. Più difficile è l'escludere alcune forme di cloroma che presentano grandi analogie per la sede preferita sulla volta cranica, la malattia però colpisce quasi esclusivamente i bambini e le tumefazioni hanno un contenuto sieroematico. Per quanto riguarda la diagnosi differenziale tra la sindrome di Hand-Schüller-Christian (lipoidosi colesterinica) e quella di Gaucher (lipoidosi cerebrosidica), di Niemann-Pick (lipoidosi fosfatidica) dei vari tipi di lipoidosi essenziale (malattia di Tay-Sachs), di granulomi lipoidi (William Chester) occorre rilevare che le varie diagnosi si basano sulla presenza o prevalenza nelle manifestazioni morbose dei vari lipoidi (colesterina, cerebrosidi, fosfatidi) sul reperto delle cellule xantelasmatiche, o di quelle di Gaucher, o quelle di Niemann Pich, oltre che sulle sedi di predilezione (fegato, milza, glandole linfatiche, ossa lunghe, teca cranica). Per quanto riguarda la malattia di Tay-Sache (idiozia familiare amaurotica), di cui Pick ha dimostrato la completa entità istologica nelle alterazioni del cervello e c che pertanto viene dall'A. considerata come un tipo della malattia di Niemann-Pick, essa può essere combinata con quest'ultima, però esistono altri segni (cecità, distruzione delle funzioni cerebrali) che non ne permettono una confusione. Per quanto riguarda infine il granuloma lipoide di William Chester e Erdheim (due casi) questa forma colpisce prevalentemente le diafisi delle ossa lunghe e nello stadio (fibroso) di guarigione non appare con lacune ossee, ma provoca una reazione osteoplastica con neoformazione di sostanza ossea, pur mantenendosi inalterato il periostio.

Per quanto riguarda la cute, il solo reperto istopatologico è sufficiente per porre la diagnosi di xantelasma, ma clinicamente occorre differenziare la dermatosi col pseudo-xantoma elastico di Darier, con l'adenoma sebaceo del Pringle (forma gialla del naevis di Pringle), con la degenerazione colloide del derma e con la amiloidosi. Lo pseudo-xantoma elastico colpisce la faccia flessoria delle grandi articolazioni, è floscio, la cute ha perduto sulle zone colpite la propria elasticità, istologicamente non presenta cellule xantomatose, ma degenerazione delle fibre elastiche (elastorexis). L'adenoma sebaceo progressivo si sviluppa nell'infanzia e nella giovinezza, alla faccia, al cuoio capelluto, attorno alle orecchie, si ha iperplasia delle ghiandole sebacee. con segni di metaplasia nel senso di epitelioma, clinicamente oltre i noduli gialli esistono dei tumoretti rossi nella piega naso-labiale, la tinta infine non va mai verso il giallo zafferano come nel xantoma.

La degenerazione colloide (pseudo-milio colloide, milio colloide, colloidoma) colpisce oltre che il viso (palpebre comprese) anche il dorso delle mani (parti scoperte), vi sono però noduli di altro colorito giallo-rossicci o brunastri, ma hanno una pseudotrasparenza; istologicamente la degenerazione è molto ben evidente a carico del connettivo e dell'elastico del derma superficiale, mancano le cellule schiumose.

L'amiloidosi si trova di rado nella faccia ed ha un reperto istologico tipico.

Sicchè dopo quanto abbiamo esposto nel nostro caso si può concludere per la diagnosi di lipoidosi colesterinica (sindrome di Hand-Schuller-Christian) per quanto vedremo in seguito questa qualifica vada intesa nel senso di prevalente disturbo di colesterolo.

Varie sono le combinazioni dei segni clinici presenti nei vari casi sino ad oggi studiati. Henschen divide i casi di Schüller-Christian in otto classi:

1) xantomatosi con modificazioni dello scheletro, esoftalmo e diabete insipido;

2) xantomatosi con modificazioni dello scheletro, esoftalmo, assenza di diabete insipido;

3) xantomatosi con modificazioni dello scheletro, diabete insipido, assenza di esoftalmo;

4) xantomatosi con modificazioni dello scheletro, senza esoftalmo nè diabete insipido;

5) xantomatosi con diabete insipido, senza modificazioni dello scheletro nè esoftalmo;

6) xantomatosi con turbe di crescenza;

7) xantosarcomatosi, senza lesioni ossee nè diabete, nè esoftalmo;

8) xantomatosi della pelle solamente.

Il nostro caso appartiene al terzo gruppo, per l'assenza dell'esoftalmo, ma presenta anche manifestazioni della cute.

Considerazioni.

Esposto così, succintamente, lo stato attuale della sindrome di Hand-Christian-Schüller, i dati principali riguardanti le altre lipoidosi e i reperti del nostro caso, credo opportuno soffermarmi su alcune questioni che la letteratura e l'interesse del caso rendono necessario.

Frequenza ed età. — La malattia certamente non è frequente; dal 1916, dopo i due casi descritti da Schüller, oltre 40 casi ne sono stati descritti, secondo il recente lavoro del Melli.

L'età adulta non è rara, Hocht Steller ne descrisse un caso di 38, uno dei tre casi di Melli aveva 40 anni, Sosman ne descrisse un caso di 55 anni. Il nostro, quando occorse all'osservazione, aveva 49 anni e la malattia aveva avuto inizio, per quanto si possa desumere dall'anamnesi, certo in età adulta: la sindrome diabetica comparve circa 4 anni, e la dermatosi circa sei anni, prima che capitasse alla nostra osservazione. In quanto alla ereditarietà, nulla si è potuto rilevare nei parenti, nessun precedente morboso importante nel soggetto, all'infuori dell'alcoolismo cronico, che non può avere alcuna importanza patogenetica per la malattia di cui era affetto, se non quella di una intossicazione predisponente o che abbia potuto affrettare la comparsa della lipoidosi.

La stessa cosa può dirsi nei riguardi dei dissapori, mentre può escludersi con certezza che vi siano stati dei traumi, cui il p. abbia potuto dare importanza e che possano essere chiamati in causa a spiegare l'inizio della malattia. Che il trauma possa, secondo le vedute di Darier, favorire il deposito locale delle lipine non v'è dubbio, ma esso non può essere invocato pel caso nostro, sia per quanto riguarda le manifestazioni cutanee che per le innumerevoli localizzazioni sulle ossa e sugli organi interni. Anzi, questa varia distribuzione delle lesioni parla piuttosto per un disturbo generale.

Etiologia. — Circa l'etiologia, facendo astrazione dalle cause che possono aver favorito l'insorgenza della malattia, nel nostro caso l'alcoolismo

cronico, e da quelle che possono favorirne la localizzazione dei depositi (traumi nel senso lato), è ormai ammesso quale patogenesi un disturbo primario del metabolismo (gotta lipoidica di Rowland) che porta ad un accumulo di lipoidi sulla corrente sanguigna (non sempre dimostrabile) e nei tessuti. Le altre teorie: genesi ipofisaria (Christian-Schüller), teoria meccanico-traumatica (Bianchi) e infettiva (Tompson) non riscuotono oggi maggior consenso per quanto bisogna pur riconoscere che in molti casi le varie cause entrano in campo o non sono altro che rivelatori di uno stato morboso già costituito.

I reperti istologici portano a considerare la malattia come una reticolo-endoteliosi: una istiomatosi o una endoteliosi. Ma se l'alterazione del reticolo endotelio porti all'accumulo dei lipoidi nel sangue o se invece l'alterato metabolismo dei lipoidi porti alle alterazioni reticolo-endoteliali, non è possibile ancora precisare. La dimostrazione nella maggior parte dei casi di una lipemia irritante le pareti vascolari dapprima, una specie di blocco del reticolo di poi, non concorda con le osservazioni numerose nelle quali queste non furono potute dimostrare (l'ipercolesterinemia, ad esempio, nel nostro malato).

Bisogna pertanto riconoscere che fino ad oggi l'alterazione iniziale e il meccanismo patogenetico della malattia ci sfugge per quanto le ricerche di Bloch, Saaf e Stoos facciano ritenere che si abbia primitivamente un disturbo dei centri regolatori del ricambio lipoideo (zona infundibolo-ipofisaria? pancreas? fegato?).

Nessuna dimostrazione è stata data di quali siano i centri regolatori e allo stato attuale delle cose non si può escludere nemmeno che l'alterazione del reticolo-endotelio preceda le alterazioni del ricambio dei lipoidi, e che cioè queste siano non la causa della reticolo-endoteliosi ma una conseguenza.

Quali potrebbero essere di poi le cause di una alterazione reticolo-endoteliale sono in parte ben note. Alterazioni del S. R. E. si hanno in svariate malattie infettive acute (vaiuolo, varicella, scarlattina, reumatismo articolare acuto, malaria, ileotifo, setticemie, ecc.) ma anche altre condizioni morbose possono portare ad un turbamento della funzione del ricambio dei lipoidi, funzione del S. R. E. dimostrata da attendibili e numerose ricerche.

Ma su questa ipotesi ritorneremo a proposito dei reperti istologici cutanei; essa però non si può a priori escludere solo pel fatto che la sindrome di C. S. è rara pur essendo frequentissime le malattie infettive.

Alterazioni ossee. — Come abbiamo già precedentemente esposto, l'aspetto radiologico e il reperto anatomico della volta cranica ricordano con molta verosimiglianza l'aspetto a carta geografica di Schüller.

Per quanto riguarda le altre localizzazioni ossee non vi è nulla d'importante da mettere in rilievo ad eccezione dei segni di probabile pregressa frattura in corrispondenza del terzo inferiore dell'omero destro, fatto non eccezionale in quanto sono descritti casi di fratture spontanee che sono in rapporto, come facilmente si comprende, con la vastità delle lesioni e con la funzione cui sono esposte le ossa colpite (in genere gli arti). Da notare la mancanza di alterazioni a carico della sella turcica e della arcata orbitaria, fatti che non concordano con l'origine dei sintomi diabetici per la sola alterazione della sella turcica, e che spiegano inoltre l'assenza dell'esoftalmo. A proposito di che mancano nel nostro caso, anche gli accumuli lipoidei, la diastasi

delle suture, ed altri segni oculari che facciano sospettare l'ipertensione cranica riscontrata da Melli in due dei suoi casi.

Reperti a carico degli organi interni. — Per quanto riguarda questi organi abbiamo detto che il p. oltre a presentare un ispessimento fibroso della pachimeninge per l'accumulo di lipoidi sotto una vasta erosione della calotta cranica (regione frontale sinistra) presentava anche delle aderenze pleuriche interlobari S. reperto che deve essere messo in rilievo perchè sia tenuta presente nella clinica la possibilità di pleuriti colesteriniche.

A proposito poi dello stato dei didimi, non mi sembra si possa dare a questo reperto importanza patogenetica per quanto riguarda l'alterato ricambio dei lipoidi o del reticolo, in quanto trattasi di lesione secondaria e non costantemente riscontrate in altri casi; dette alterazioni invece hanno la loro importanza per spiegare l'impotenza sessuale, le alterazioni della voce (eunucoide) e in parte la profonda astenia generale.

Rimangono a considerare le alterazioni della vescica (suffusione emorragica) che spiegano le ematurie cui era andato incontro il paziente i giorni prima della sua morte e l'emorragia del pavimento del IV ventricolo che lo portò a morte: ambedue trovano la spiegazione nelle alterazioni delle pareti vasali cui portano in genere tali stati morbosi.

Ciò che mi sembra ancora importante è l'epato- e splenomegalia, considerate sotto il punto di vista clinico, la prima con aree di aspetto come di intensa infiltrazione adiposa e steatosi diffusa del viscere, la seconda con lieve tumore cronico.

Non è mio compito qui fermarmi sulle alterazioni anatomiche; risulta però dai preparati istologici che anche le alterazioni del fegato sono della stessa natura, pertanto la possibilità di un ingrossamento precoce del fegato e della milza va tenuta presente anche nella lipoidosi colesterinica, nella quale circostanza una semplice puntura esplorativa può permettere una diagnosi esatta e precoce.

Rimarrebbe infine a considerare il reperto ottenuto con strisci dal midollo osseo del femore, esso però è stato minutamente descritto e nulla mi sembra di poter aggiungere al reperto per sè già molto interessante (vedi microfot. e disegno) per i vari aspetti della reazione reticolo-endoteliale, reazione che trova conferma anche nel sangue circolante, come vedremo successivamente.

Reperti ematici ed emochimici. — Per quanto riguarda i vari esami praticati, nel sangue, nulla d'importante è stato riscontrato, ad eccezione della presenza di elementi endoteliali ed istioidi, di cui parleremo infine.

La colesterinemia normale non è un reperto raro; ormai nella letteratura sono tanto numerosi, anche se non si volesse ritenere sicuramente patologico, come pensa Melli, il reperto di 254 mmgr. segnalato da Pincherle.

La colesterinemia normale non ha trovato fino ad ora una spiegazione esauriente; l'unica ipotesi sino ad oggi avanzata è quella che gli esami potrebbero essere stati praticati in un periodo di quiescenza della malattia. Nulla possiamo dire in base alla nostra osservazione, ma è certo che l'ipercolesterinemia mancava anche in casi osservati durante il manifestarsi di altre lesioni (una pleurite in un caso di Melli).

Come spiegare allora il contrasto di reperti indubbiamente elevati e di reperti invece normali o piuttosto bassi?

Astraendosi dai possibili errori di tecnica verificabili con i differenti metodi di ricerca, bisogna ammettere che gli accumuli di lipoidi siano dei veri immagazzinamenti (Speicherung) dai quali il lipoide, non si può escludere, possa essere riversato in circolo, per cause (?) che intervengono ad un dato momento della malattia indipendentemente dalla esistenza o no di alterazioni del fegato che, come ritiene Thannauser, ha notevole parte nella ipercolesterinemia. L'ipercolesterinemia sarebbe quindi un fenomeno parziale del ricambio lipoidale alterato, del tutto legato alla messa in circolo o no dei lipoidi immagazzinati.

Altrimenti bisognerebbe ammettere che l'ipercolesterinemia si osservi transitoriamente per alterata eliminazione, ma in tal caso, una volta stabilitasi l'alterazione (per es. del fegato) non si ritorna più ad avere valori normali, anzi i valori tendono piuttosto ad aumentare, il che non è dimostrato e per lo più non sembra verificarsi; anzi poichè i valori della colesterinemia per lo più subiscono oscillazioni di ampiezza varia, bisogna ritenere che all'alterata eliminazione anche altre cause possano favorire l'immissione in circolo dei lipoidi accumulati.

Pertanto nella lipoidosi colesterolica la presenza di ipercolesterinemia ha un'importanza relativa. Perchè si possa parlare di alterato del ricambio, occorre anzitutto che i rapporti reciproci normali colesterina libera esteri di colesterina siano alterati.

A proposito di che, debbo ricordare che esistono disturbi latenti del ricambio lipoidale, e che il rapporto colesterina-esteri può mantenersi normale, mostrandosi invece alterato il ricambio di altri lipidi (fosfatidi). È necessario però praticare anche la prova di carico che nel soggetto con ricambio normale può dare o no ipercolesterinemia nell'acme della lipemia (dopo quattro ore), ma i rapporti quantitativi tra colesterina libera e esteri di colesterina si mantengono costanti, mentre nei soggetti con ricambio alterato si ha uno spostamento dei rapporti a favore della colesterina libera.

Perciò, tenendo conto di ciò che siamo venuti ora ricordando, i valori della colesterinemia per sè soli non hanno importanza se non accompagnati dal dosaggio delle varie frazioni dei lipoidi e delle prove di carico. Il che bisogna riconoscere, non sempre è possibile espletare per la delicatezza delle prove medesime. A noi mancano infatti perchè in un primo tempo non ci fu possibile eseguire ciò che invece secondariamente fu potuto fare sui tessuti.

Per quanto riguarda la *calcemia*, è noto come Melli non escluda la partecipazione più o meno cospicua delle paratiroidi nel delinearsi del quadro morboso. Nel nostro caso, per quanto non vi fosse aumento della calcemia, non può neppure escludersi la loro partecipazione per la presenza del segno di Chwosteck e di lievi fenomeni spasmofilici osservati durante la degenza, agli arti inferiori sopratutto.

Circa la presenza di elementi istioidi ed endoteliali nel sangue circolante, anche se non ci è stato possibile avere i reperti completi di Pincherle (presenza di vacuoli protoplasmatici negli eosinofili e nei monociti a carattere istioide) essi stanno ad avvalorare il reperto ottenuto per striscio sul midollo osseo, e a convalidare la natura reticolo-endoteliale della malattia.

Quale sia l'importanza di questo reperto ognuno può comprendere, specialmente se si tien conto che è stato ottenuto senza l'arricchimento con l'eparina. È in sostanza un reperto parallelo a quello ottenuto da Pincherle

nella m. di C. S. e a quello ottenuto da Di Guglielmo nella lipoidosi di Gaucher. E su questo esame giustamente Pincherle richiama l'attenzione oltre che per il suo significato, anche per il valore che esso ha come sussidio diagnostico.

Non è detto però che queste cellule circolanti debbano identificarsi, come qualcuno ritiene, con le così dette cellule schiumose delle xantomatosi o con le cellule specifiche (Pick) delle varie lipoidosi, esistendo delle differenze grossolane non solo di grandezza e forma ma anche di aspetto più o meno vacuolato, oltre ai caratteri chimici e istochimici messi bene in evidenza dai recenti lavori del Pick.

Reperti chimici e istochimici su tessuti malati. — Le ricerche sulla quantità di colesterina e degli esteri presenti in condizioni normali nei vari organi, sono piuttosto scarse, e in parte anche contraddittorie. Dalle ricerche di Unna, Linser, Yesonech ed altri, sul contenuto di colesterina nella cute normale, sappiamo che lo strato corneo espulso è più ricco di colesterina del secreto delle ghiandole sebacee e che l'esterificazione della colesterina avviene parallelamente alla corneificazione della epidermide, per cui lo strato corneo ne è molto più ricco che non lo strato malpighiano (14 %).

Dalle ricerche di Wile, Echstein e Curtis (metodo digitonina modificato) risulta che nell'epidermide normale esiste di colesterina il 20 % dei lipidi totali. Sannicandro (micrometodo di Bang-Condorelli) invece sulla cute normale di feto ha trovato il 50 % circa di colesterina sui lipidi totali.

Per quanto riguarda di poi le ricerche sugli xantomi, esse sono molto scarse, alcune incomplete, ed altre con valori molto vari.

Wile, Echstein e Curtis hanno trovato il 16 % di colesterina sui lipidi totali (1-2 % in peso), Glingani il 4,87 % e Midana il 17,2 %. Il che ha permesso a questi studiosi di concludere che negli xantomi il rapporto colesterina-lipidi totali è al disotto della norma (20 %) e che cioè esiste una elevata iperlipemia senza parallelo aumento della colesterina totale. Ora, se paragoniamo i nostri risultati con quelli di Wile, Echstein e Curtis e quelli successivi di Glingani e Midana noi troviamo tanto negli xantomi che sulla meninge colpita un notevole aumento della colesterina; la colesterina appare, negli xantomi, raddoppiata di fronte ai valori della cute normale ottenuti da Wile e collaboratori, pressochè normale di fronte ai valori ottenuti da Sannicandro.

Pertanto non è possibile valutare i risultati ottenuti nè fare un rapporto con quelli che dovrebbero essere i valori della colesterina su cute normale. Inoltre le conclusioni di Glingani e Midana sono basate sul rapporto trovato da Wile e collaboratori sulla cute normale, ma bisogna riconoscere che il rapporto (20 %) non ha avuto ancora valida conferma.

Perciò noi dobbiamo contentarci di concludere, in base ai nostri reperti, che la colesterina con i suoi esteri rappresenta la frazione più importante dei lipidi riscontrati, pur non disconoscendo la parte notevole che spetta agli altri lipidi, fosfatidi compresi.

Estendendo così anche per le lesioni cutanee xantomatose quanto è stato già riscontrato in altri organi colpiti nella malattia di Christian-Schüller, e cioè che nella lipoidosi colesterinica esista un alterato ricambio dei lipoidi, con prevalente accumulo e disturbo della colesterina. Il che è ancor meglio confermato nel nostro caso dall'alterato rapporto colesterina libera-esteri di

colesterina, rapporto che nella cute appare notevolmente alterato, a scapito degli esteri, mentre nella meninge al contrario a scapito della colesterina libera.

Reperti istopatologici. — I reperti istopatologici dei vari organi prelevati nell'autopsia verranno esposti e discussi dall'anatomo-patologo prof. Bompiani.

Per quanto riguarda la struttura dei pezzi cutanei prelevati, nulla v'è da segnalare, poichè i reperti istologici sono quelli dei comuni xantomi, con le caratteristiche ed abbondanti cellule schiumose di vario aspetto e grandezza (v. microfotografia).

Mi siano permesse però, prima di chiudere il lavoro, alcune considerazioni sulla genesi delle cellule schiumose e sulla parte spettante al reticolo-endotelio nella genesi della malattia.

Mentre appare ormai dimostrato secondo le ultime vedute (Petri, Chieri) che la cellula schiumosa abbia origine dal reticolo-istiocitario (sovratutto endoteli vasi linfatici e sanguigni) non è ancora chiarito però come avvenga la ritenzione della colesterina e degli altri lipoidi. Secondo alcuni (Aschoff, ad es.) si tratta di un processo infiltrativo, secondo altri (Munch, Stark, Chwosteck e Arzst) si avrebbe un'alterazione chimica primaria del protoplasma cellulare.

Secondo Weidmann si avrebbe dapprima una cellula iperplastica, di poi una ritenzione del lipoide. Secondo Kyrle, la colesterina si formerebbe nella cellula stessa da sostanze preesistenti che vengono portate in cellule a funzione cellulare specifica per la formazione della colesterina. A me sembra che non si possa escludere, stando alle osservazioni istologiche della cute, che quelle cellule di forma diversa, alcune prive di lipidi, altre con rare e piccolissime goccioline a protoplasma non ancora o parzialmente schiumoso (riscontrate in alcuni punti delle lesioni xantelasmatiche) facciano parte, tutte, del sistema reticolo-istiocitario, nè mi sembra si possa escludere che, secondo il punto di vista di Arzt, la struttura schiumosa del protoplasma si verifica in una seconda fase e precisamente quando è possibile distinguere la comparsa delle lipine. Si avrebbe, cioè, secondo il mio modo di vedere, dapprima una iperplasia cellulare (Weidmann) di poi un'alterazione chimica del protoplasma (Arzt) infine la comparsa del lipoide incriminato e della struttura schiumosa. Gli studi di Thannauser hanno messo in evidenza la presenza fisiologica negli organi ricchi di reticolo endotelio di una sostanza (lignocerilsfingosina) capace di trasformarsi in cerebrosina o in fosfatide (diaminofosfatide). non si può quindi escludere che anche altri lipoidi (nel nostro caso colesterina) possano derivare da sostanze fisiologiche presenti nel sistema reticolo-endoteliale e che per una alterazione iniziale circoscritta o diffusa delle cellule del reticolo, una volta determinatasi, possa portare agli accumuli xantelasmatici circoscritti o diffusi.

Ciò spiegherebbe la presenza nelle sezioni istologiche, di cellule di forma e struttura diversa con protoplasma non ancora schiumoso e prive di lipidi accanto ad altre con protoplasma parzialmente schiumoso e parzialmente ricche di lipidi.

Si spiegherebbero, con la partecipazione più o meno estesa del reticolo endotelio, i depositi localizzati (xantelasmi), la colesterinemia non sempre au-

mentata, la localizzazione in uno o più organi, le alterazioni della crasi sanguigna, ecc.

Questa ipotesi rafforzata dal fatto che tra le varie funzioni del reticolo endotelio (emopoietica, emocateretica, immunitaria) tutte importantissime, non meno importante è la funzione del ricambio materiale e particolarmente quella dei lipoidi.

I depositi di lipidi negli istiociti della milza (iperplasia lipoido-cellulare del diabete grave) i depositi che accompagnano alcuni granulomi o alcune neoplasie del sistema reticolo-endotelio, stanno a dimostrare l'importnza che questo deve avere nel ricambio dei grassi e dei lipoidi, ma sovratutto la frequenza di tali sostanze nelle lesioni delle cellule del reticolo endotelio.

Così interpretando il fenomeno potremmo considerare anche il xantelasma delle palpebre come la forma più lieve di lipoidosi colesterolica e potremmo spiegarci le forme secondarie di lipoidosi localizzate o generalizzate nelle quali il sistema reticolo-endoteliale venga compromesso nella sua funzione.

RIASSUNTO.

L'A., dopo avere esposto lo stato attuale degli studi delle principali lipoidosi, i vari quadri clinici e i caratteri differenziali di esse, riporta un caso di lipoidosi colesterinica (m. di Hand Schüller Christian) con manifestazioni cutanee xantelasmatiche del tipo in parte piano, in parte tuberoso, insorto in età adulta e venuto a morte dopo poco tempo per emorragia bulbare.

Ne discute ampiamente la diagnosi sia dal punto di vista cutaneo che dal punto di vista interno e riferisce minutamente i risultati delle sue ricerche sul sangue, sul midollo osseo, sui reperti chimici di manifestazioni xantelasmatiche cutanee e della pachimeninge, nonchè sui reperti istologici e istochimici degli xantelasmi discutendone il loro significato e valore.

In base ai fatti acquisiti desunti dalla letteratura ed ai reperti personali, egli ritiene che la lipoidosi colesterinica sia una reticolo-endoteliosi con alterato ricambio dei lipoidi e sopratutto della colesterina. Ricorda l'importanza del reticolo endotelio sul ricambio dei lipoidi e non esclude la possibilità che l'alterazione del sistema reticolo-endoteliale preceda la formazione del lipoide e che a seconda dell'estensione e sede della predetta alterazione si abbiano sindromi generali o parziali.

Le manifestazioni cutanee dovrebbero considerarsi o forme esclusivamente cutanee della lipoidosi colesterinica, di cui lo xantoma palpebrale sarebbe la forma più benigna, o un sintomo parziale della malattia, e quindi non obbligato.

In ogni caso però esiste sulle lesioni una notevole quantità di colesterina libera e dei suoi esteri essendo il disturbo sopratutto caratterizzato dallo spostamento dei rapporti della colesterina con gli esteri.

Ritiene i metodi istochimici di valore e significato ancora impreciso, di notevole importanza i reperti ematici di cellule di origine reticolo-endoteliale, nonchè gli esami del ricambio con la prova di Bürger, sovratutto nei riguardi del rapporto colesterina libera-esteri di colesterina.

LETTERATURA.

Per la letteratura sono stati consultati i seguenti lavori:

Bazy e Malgras. Gaz. Méd. de France, oct. 1935.
Bürger u. Grütz. Arch. f. Derm., 166, 542-575, 1932.
Casazza e Pellegrini. Arch. dell'Ist. Biochimico Italiano, maggio 1931.
Ceelen. Dtsch. med. Wschr., 680-681, 1933.
Deaver-Lealtad. *Catharine*. Thèse de Paris, 1933. Imp. C. Serre, éditeur.
Gerbasi. Medicina Infant., 1933, n. 6.
Heuschen. Arch. Méd. Enfants., 1932, pag. 432.
Lesné, Lievre, Boquen. Presse Méd., n. 7, 25 janvier 1933.
Lesné, Clement, Guillain. Arch. de Méd. des Enfants, 1933.
Liberti. Arch. di Radiologia, 1934.
Melli. Policlinico, Sez. Medica, 1935.
Merrit e Beryl Peige. Am. J. of Diseases of the Children, 1933.
Pautrier. Arch. of Derm. a. Syph., 1928, vol. 17.
Pick Ludwig. Amer. Journal of the Med. Sciences, aprile e maggio 1933.
Pincherle. Arch. It. di Ped. e Puericultura, sett. 1932.
Rondoni. *Biochimica*. Un. Tip. Ed. Tor., 1925.
Rothman u. Schaaf. *Chemie der Haut (Handb. der Haut- u. Geschlechts-Krankheiten)*. Springer, 1929.
Santoro. Arch. di Radiologia, 1930.
Schindler. Zentralblatt f. Chirurgie, 1933, n. 33.
Sannicandro. 28ª Riun. della Società It di Dermat. e Sifil., Pavia, 21-24 ottobre 1933.
Thannauser. Kl. Woch., 3 feb. 1934.
Urbach. *Geschwulste der Haut (Handbuch der Haut- u. Geschlechts-Krankheiten)*. Juliaus Springer, Berlin, 1932.
Id. Dermatol. Zeit., 66, 371-386, 1933.
Wile, Echstein a. Curtis. Arch. of Derm. and Syphilology, vol. 19, 1929.
Urbach u. Camillo. Arch. f. Dermat., 168, 94-102, 1933.
Chester and Kugel. Arch. of Path., 14, 595-612, 1932.

IV.

R. ISTITUTO DI PATOLOGIA MEDICA E METODOLOGIA CLINICA
DELLA UNIVERSITÀ DI SASSARI
Direttore inc.: Prof. A. LUISADA.

Ricerche sul favismo.

Nota V. — Considerazioni sulla patogenesi del favismo.

Prof. A. LUISADA.

SOMMARIO. — La teoria allergica del favismo. — Le prove della genesi allergica: 1) la sostanza P di Oriel; 2) il trasporto passivo; 3) le prove cutanee. — Patogenesi del favismo: 1) gli allergeni; 2) i fattori predisponenti (razza, famiglia, ambiente, malaria); 3) l'accesso favico (sensibilizzazione, scatenamento, varietà, desensibilizzazione) — Il favismo come fenomeno allergico.

La teoria allergica del favismo.

In una nota recentemente pubblicata (v. nota I[a]), abbiamo esposto brevemente le fasi attraverso le quali è passata la concezione patogenetica degli accessi di favismo. Teoria tossica (Fermi 11, Zoia 37) e teoria parassitaria (De Semo 7, Cipriani 6) prima; poi ipotesi allergica (Lusena 22, Pesci 31), alla quale tentano dare una base sperimentale le ricerche di Lotti e Manai (20) e di Manai (24), e le ricerche cliniche delle Scuole di Macciotta e di Auricchio; infine ripresa della teoria tossica per opera di Ferrannini (8 a 10) e della sua Scuola e per opera di Tocco (35).

Le ricerche di Lotti e Manai e di Manai sono passibili di numerose osservazioni le quali, senza menomarne l'interesse, sono però bastevoli per indicare che esse non hanno raggiunto lo scopo, cioè la dimostrazione della natura allergica del favismo; tali osservazioni si possono riassumere, ricordando la tossicità degli estratti di fave, la peculiarità del quadro ottenuto sul coniglio (troppo simile a quello del favismo umano, troppo diverso da quello degli shocks anafilattici sperimentali), la sua identità col quadro che si ottiene usando estratti di fagiuoli, l'insufficienza delle prove di trasporto passivo (1 caso clinico, trasporto totale in 2 conigli), la sostanziale negatività delle prove cutanee.

Abbiamo concluso la rassegna critica dicendo:

a) considerazioni teoriche perfettamente fondate permettono di avanzare — per analogia — l'ipotesi che gli accessi di favismo si svolgano su base allergica;

b) alcune ricerche sperimentali hanno dimostrato che le fave contengono sostanze capaci di esercitare potere antigeno e di sensibilizzare animali;

c) le ricerche ematologiche e istologiche portano alcuni dati che potrebbero coincidere coll'ipotesi allergica, ma che sono insufficienti a documentarla;

d) ricerche cliniche e sperimentali, eseguite allo scopo di dimostrare tale ipotesi (cutireazioni, trasporto passivo) hanno per ora condotto a risultati incerti.

Per tali motivi, ritenendo necessari studi ulteriori, destinati a chiarire definitivamente la natura del favismo, abbiamo prospettato uno schema di ricerche secondo tre diverse linee direttive, col proposito di svolgerle durante il periodo aprile-giugno, quello in cui si verificano con massima frequenza gli accessi di favismo.

Tali ricerche sono state portate a compimento mediante lo studio di circa 50 casi e sono state pubblicate dagli assistenti Pazzi e Rubino. È possibile ora, in base ad esse, riesaminare la patogenesi del favismo e cercare di giungere ad una interpretazione definitiva.

Le prove della genesi allergica.

1) *La sostanza P di Oriel nel favismo.*

Le ricerche di Oriel (30) e dei suoi collaboratori hanno condotto alla dimostrazione che durante gli accessi acuti di talune forme allergiche viene emessa colle urine una sostanza (probabilmente una proteosi), che può essere identificata per mezzo di reazioni biologiche; tale sostanza, detta sostanza P, dà una reazione particolare se introdotta per via intradermica nella pelle dei soggetti datori o di altri individui colpiti da forma morbosa identica.

Senza che si possa parlare di un'assoluta specificità (le ricerche sull'utero di cavia sembrano mostrare una specificità assoluta, ma nell'uomo si è visto che i normali danno talora una modesta reazione, che quelli colpiti da forme allergiche di tipo affine danno una reazione più frequente, mentre le forme causate da allergene identico danno la massima frequenza e la massima intensità di reazione), si può ammettere almeno una specificità di gruppo.

La sostanza P è stata isolata in numerosi casi di asma bronchiale, di urticaria, di dermatosi varie.

La ricerca della sostanza P nelle orine di ammalati colti da accessi di favismo presenta indubbiamente particolari difficoltà, poichè l'emolisi che sta alla base dell'accesso determina passaggio nelle orine di frazioni proteiche che complicano la ricerca. Si è perciò proceduto a qualche piccola variazione di tecnica e si è cercato di isolare la sostanza P non solo durante la fase emoglobinurica, ma anche nella giornata che segue immediatamente alla cessazione dell'emoglobinuria.

L'isolamento della sostanza P è stato tentato in 7 casi di favismo (Nota II, Pazzi) e le sostanze estratte sono state saggiate, in diluizioni varie (per lo più 1/10.000), su alcuni normali e su 17 soggetti che in passato più o meno recente avevano sofferto di favismo.

La reazione ottenuta è stata sempre netta ed evidente; un pomfo che si estende e raggiunge il massimo entro 15-40' (reazione precoce), seguito da una soffusione edematosa di ampia estensione che può durare da 12 a 48 ore (reazione tardiva); si ha quindi una reazione *sui generis*, più prolungata di quella che si è ottenuta in altre forme.

La reazione alla sostanza P è stata di media intensità nei soggetti che avevano sofferto da poco tempo di accessi gravi (casi 2, 4, 6, 10), assai più forte in altri soggetti che da vari anni avevano solo lievi disturbi; questo fatto sarà analizzato più avanti.

Per controllare in modo anche più sicuro la specificità della reazione alla sostanza P, si è tentato il trasporto passivo alla Prausnitz-Küstner su 6 soggetti con 14 prove, iniettando una piccola quantità di tale sostanza nella zona cutanea preparata con siero di favisti: il risultato è stato positivo in circa 1/3 delle prove (Nota II, Pazzi).

Questi risultati bastano già per dare una prova indiscutibile che l'accesso di favismo si svolge su base allergica, non potendosi ammettere una coincidenza casuale di tante reazioni positive, sia direttamente, sia dopo trasporto passivo, mentre era da escludere una banale azione irritativa, per i controlli eseguiti, quasi sempre negativi.

2) *Il trasporto passivo nel favismo.*

Come seconda linea direttiva di ricerche, avevamo pensato di eseguire ripetutamente il trasporto passivo col siero di sangue di favisti, in accesso e fuori accesso.

Abbiamo eseguito tali prove impiegando il siero prelevato in 7 favisti, di cui 2 in accesso favico, gli altri no. Dopo una serie di prove preliminari, di cui 2 a risultato positivo (1 e 5), si è fatta una serie di 6 prove alla Prausnitz-Küstner con siero di una malata fuori accesso (Nota III, Pazzi e Rubino): in 3 di queste si è avuto risultato positivo.

Per controllare anche in modo diverso la possibilità di trasporto passivo, si sono poi fatte 15 prove, eseguendo il trasporto passivo nell'orecchio di coniglio alla Lehner-Rajka, impiegando 5 sieri e 5 diversi antigeni (Nota III, Pazzi e Rubino): il risultato è stato positivo in 10 conigli, di cui 8 con reazione intensa (*).

3) *Le prove cutanee nel favismo.*

La terza serie di prove che avevamo in programma era quella costituita da cutireazioni alla Walker con numerosi antigeni. Sono stati allestiti a tale scopo 11 estratti di varie parti della pianta (fiore, foglia, baccello, spermoderma, seme), del seme fresco e secco, del seme secco parassitato, infine dei parassiti stessi. Le prove cutanee sono state eseguite su 44 casi e il loro risultato è stato quanto mai interessante (Nota IV, Pazzi).

Si è potuto vedere che si hanno reazioni diverse di fronte ai vari estratti. Alcuni favisti reagiscono solo agli estratti di fave secche parassitate o di parassiti (per lo più persone anziane che hanno avuto accessi nell'infanzia e che ora tollerano più o meno bene le fave). Altri hanno reazione solo per estratti di fave fresche o di fiori.

Come dato di particolare interesse si è potuto constatare che i soggetti con accesso di favismo in atto o convalescenti hanno reazioni negative e, se

(*) In ricerche successive, comunicate al Congr. Region. di Pediatria (Cagliari, 5 luglio 1936), Marcialis, mentre comunica di non aver ottenuto risultato positivo in prove di trasporto passivo alla Prausnitz-Küstner sul bambino, afferma che risultato positivo avrebbero dato prove con la tecnica di Walzer (alimentazione con fave in normali e iniezione successiva di siero di favisti). Tali ricerche confermano la possibilità di trasporto passivo.

hanno reazioni positive, queste sono verso estratti di frazioni della pianta che non sono responsabili dell'accesso (**).

Si può quindi dedurre da queste ricerche che esistono vari allergeni; uno è contenuto nel seme, nello spermoderma e nel baccello delle fave fresche; un secondo è contenuto nei fiori; un terzo è dato dai parassiti e dai residui parassitari delle fave secche.

Con queste ricerche si può ritenere completamente dimostrata la natura allergica del favismo, sicchè, partendo da una base ormai certa, potremo discuterne con maggiore dettaglio le caratteristiche, così singolari e così interessanti.

Patogenesi del favismo.

1) *Gli allergeni.*

Le ricerche svolte mediante cutireazioni alla Walker, con l'impiego di 11 estratti, hanno permesso di constatare — come si è detto — l'esistenza di vari allergeni; i soggetti sensibili alle fave reagiscono all'uno, all'altro o a tutti gli allergeni delle fave.

Uno di questi è contenuto nel *baccello* e nel *seme delle fave fresche* ed è indubbiamente quello che dà la massima frequenza di accessi. La reazione positiva ed equivalente di fronte ad estratti di seme, di spermoderma e di baccello, permette di escludere che la sensibilizzazione sia data da parassiti, poichè questi esistono solo nel seme.

L'identità di reazione di fronte a fave sarde ed a fave della Campania permette di escludere che nelle fave sarde siano contenute particolari sostanze, non esistenti nelle fave di altre regioni, ipotesi questa sostenuta da taluno.

Le cutireazioni con fave fresche sono abitualmente negative nell'immediata vicinanza dell'accesso (se questo è da ingestione) e per qualche tempo dopo; divengono positive più tardi, dopo alcune settimane o alcuni mesi.

Questo fatto, di cui è fatta menzione dettagliata nella Nota IV, ci spiega perchè gli AA. che ci hanno preceduto hanno avuto risultati incerti colle cutireazioni alla Walker: essi si sono limitati a studiare un solo estratto, generalmente quello di fave fresche, e lo hanno studiato quasi sempre nei soggetti che avevano superato da poco un accesso. È probabile che alla stessa causa si dovesse la difficoltà incontrata nelle prove di trasporto passivo (abbiamo ottenuto i migliori risultati con siero di soggetti che da alcuni anni non avevano accessi gravi, pur avendo ancora lievi disturbi e cutireazioni positive), mentre anche la reazione di fronte ad iniezione intradermica con sostanza P è nettamente più forte a distanza degli accessi.

Una simile osservazione può essere fatta anche per gli altri allergeni.

L'allergene delle fave fresche viene abitualmente assunto per ingestione di semi o di baccelli (i baccelli fanno parte del cibo di taluni, quantunque più raramente). Essi vengono ingeriti crudi, parzialmente cotti o cotti. Fra le cotture parziali si deve ricordare l'uso di ingerire semi freschi arrostiti o fritti, ciò che lascia un nucleo centrale poco modificato dal calore.

Alcuni soggetti parlano di disturbi per ingestione di fave anche ben cotte (lesse), o di brodo di fave; ciò dimostra che la cottura, se pure altera parzialmente l'allergene

(**) Le ricerche comunicate nel luglio da Marcialis confermano anche questa nostra osservazione; infatti, sperimentando con estratto totale di fave fresche per via intradermica (estratto che però ha una certa azione irritante per tale via), egli trova reazione debole nei convalescenti, reazione forte nei soggetti guariti da qualche anno.

rendendolo meno attivo, non lo inattiva del tutto; ed in realtà abbiamo avuto qualche reazione — più lieve — anche per cutireazione con estratto di fave cotte. È verosimile che i semi (ma sopratutto i baccelli), posseggano sostanze volatili, capaci di penetrare per via respiratoria. Infatti non è raro trovare massaie, le quali si lamentano di disturbi anche per la semplice preparazione e cottura di fave, destinate ai familiari. Si tratta comunque di disturbi lievi, non comparabili a quelli che sorgono per inalazione di fiori.

Un secondo allergene è contenuto nel *fiore delle fave*. Come già è stato accennato nella Nota IV, a lato di soggetti che reagiscono intensamente a tutti gli estratti di fave, ne esistono altri, in cui solo gli estratti di fiori (e spesso anche di foglie), danno reazione. Non si può dire però che tra questi sia dominante la percentuale di individui che soffrono esclusivamente per inalazione; sicchè non si può constatàre concordanza assoluta tra dato clinico e dato biologico nell'individuare un allergene diverso nel fiore e nel frutto.

Ciò dipende da varì elementi:

1) dall'incertezza che molti individui pongono nelle loro risposte;

2) dalla frequenza con cui nello stesso soggetto si associa la forma da ingestione con quella da inalazione;

3) dalla possibilità che venga inalato dell'allergene contenuto nelle fave, durante l'alimentazione (*);

4) infine dalla negatività della cutireazione con estratto di quell'allergene che è responsabile dell'accesso, quando questo non sia sufficientemente lontano nel tempo.

Per quanto riguarda le *foglie*, il problema è meno semplice. Circa una metà dei soggetti sensibili ai fiori afferma di provare disturbi (cefalea, astenia, vertigini) se si recano nei campi, anche prima della fioritura o dopo che essa è cessata. Ciò indicherebbe l'esistenza di sostanze volatili (ad azione simile a quella dei fiori) anche nelle foglie delle fave.

In un caso poi abbiamo avuto una singolare deposizione.

Si trattava di un vecchio contadino, *Cocco A.*, il quale da ragazzo aveva sofferto di gravi accessi di emoglobinuria per ingestione e per inalazione. Divenuto più resistente con l'età, si era però sempre astenuto dal recarsi nei campi di fave o da cibarsi con esse. A 45 anni, bevuta dell'acqua da un secchio, ebbe una lipotimia; messo a letto, vi rimase per tre giorni astenico ed in preda a vertigini (non sappiamo se con ittero o meno). Una breve inchiesta del medico accertò che la moglie del paziente aveva usato quel secchio per trasportare delle foglie di fave pochi minuti prima.

Questo dato conferma l'esistenza di allergeni ad azione efficace anche nelle foglie di fave, mentre l'atto di bere l'acqua dal secchio non obbliga a ritenere che esso sia penetrato per via digerente, potendo anche essere stato inalato.

Circa la natura dell'allergene delle foglie, è difficile dire se esso sia diverso da quello del fiore e da quello del seme. Più spesso avviene che soggetti con cutireazioni positive al fiore, diano anche cutireazione positiva per le foglie; però in vari casi si è avuto un fatto diverso, cioè reazione positiva per fave fresche e foglie, non per i fiori.

Abbiamo pensato che in realtà l'allergene contenuto nel fiore non sia fondamentalmente diverso da quello del seme, ma si trasformi durante la maturazione, in modo da acquistare entità biologica lievemente diversa; la sostanza ad azione antigena sarebbe

(*) Melli sostiene che molte delle forme di asma bronchiale ritenute di natura alimentare, dipendono invece da inalazione all'atto dell'ingestione dei cibi; si potrebbe avere qualche cosa di simile in alcuni dei casi di favismo.

contenuta in ogni parte della pianta (quindi anche nelle foglie), e si differenzierebbe secondo le esigenze della fioritura e della fruttificazione, acquistando poi caratteristiche determinate nel fiore e nel seme. Il maggiore contatto con l'uno o l'altro degli allergeni darebbe la sensibilità verso l'uno o l'altro o ambedue; ed è possibile che per quanto riguarda le foglie, non solo la possibilità di contatto, ma anche l'intensità di sensibilizzazione influisca, reagendo alle foglie (che contengono la sostanza meno modificata), quei soggetti che più profondamente sono sensibili rispettivamente all'allergene del fiore o del seme, che si tratti cioè nei due casi di una *reazione di gruppo*.

Abbiamo veduto che gli estratti di *fave secche sane* abitualmente non dànno reazione; infatti lievi *reazioni*, che riteniamo *di gruppo*, si ottengono solo in quei casi che sono sensibili alle *fave secche parassitate*, e ciò dipende probabilmente dalla difficoltà di eseguire una cernita perfetta. La reazione delle fave secche parassitate va di pari passo con quella dei *parassiti*, ciò che permette di riferirla non a proteine fabacee, ma a proteine parassitarie.

La cutireazione positiva per i parassiti o per le fave secche parassitate si trova prevalentemente in individui adulti o anziani, sia che essi abbiano perso la sensibilità verso le fave fresche posseduta in gioventù, sia che conservino tale ipersensibilità.

Si deve dunque ritenere che l'essiccamento delle fave alteri talmente le proteine responsabili del favismo da renderle innocue? È credenza diffusa che le fave secche siano innocue per i favisti, sia nel popolo che presso i sanitari. Però indagando sistematicamente, abbiamo trovato soggetti che accusavano disturbi, lievi o di media gravità (cefalea, astenia, vertigini), tanto per l'inalazione, quanto per l'ingestione di fave secche. È vero però che tali soggetti avevano cutireazione positiva per parassiti delle fave, così da poter constatare coincidenza tra dato clinico e reazione biologica e da ammettere che alle proteine parassitarie (e non a quelle delle fave secche) si dovessero i disturbi.

Si può concludere quindi con la constatazione che l'essiccamento e l'invecchiamento alterano profondamente le proteine fabacee, rendendole innocue per gli ipersensibili ad esse, mentre i parassiti delle fave secche possono dar luogo a particolari stati di ipersensibilità (*).

2) *I fattori predisponenti.*

a) *Razza.* — Si è detto che il favismo è malattia tipicamente sarda, che quindi doveva essere favorito da caratteri razziali particolari.

In realtà, mentre in antico sembra che il favismo fosse largamente esteso in tutto il bacino del Mediterraneo, attualmente esso ha una distribuzione che sembrerebbe favorire questo concetto. Si ha infatti un'alta percentuale di casi in Sardegna ed in qualche zona della Sicilia e dell'Italia Meridionale, mentre casi sporadici sono segnalati qua e là in Italia, nell'Egeo, in vari paesi mediterranei. Ora il fatto che i sardi vivono in un'isola, che da molti secoli non hanno avuto importanti commistioni etniche; che, sposandosi per lo più in un cerchio ristretto di individui, tendono ad accentuare gradualmente i caratteri tipici del loro gruppo, potrebbe avere tenuto più co-

(*) Manai (24) cita un caso eccezionale di emoglobinuria per fave secche; è possibile che nel caso in parola l'essiccamento e l'invecchiamento non fossero così pronunciati come di regola.

stanti (ed eventualmente avere accentuato) quei caratteri, una volta comuni a tutta la razza mediterranea, che altrove avrebbero tendenza a scomparire.

A questa argomentazione, che sembra logica, si possono fare molte obiezioni.

Anzitutto è possibile che individui provenienti da altre provincie dell'Italia, di genealogia non sarda, trapiantati in Sardegna, abbiano accessi di favismo. Daremo due tipici esempi tra breve, parlando dell'ambiente. Questo fatto sembrerebbe, al contrario, confermare l'ipotesi di coloro che ammettono particolari proprietà delle fave sarde; ma i casi di favismo presentati da sardi in varie provincie italiane (il caso di Guccione è tra questi uno dei più tipici), e il risultato perfettamente equivalente delle cutireazioni con fave sarde e fave della Campania smentiscono tale ipotesi.

In secondo luogo vediamo dei soggetti che non hanno avuto mai accessi di favismo, pur alimentandosi con fave, e che presentano il primo accesso durante l'età adulta.

Sono in grado di citare tre casi:

1) S.... Antonio, di anni 28, ragioniere È stato sempre bene, ad eccezione di alcune febbri malariche; è andato varie volte nei campi di fave senza provare disturbi; si alimenta abitualmente con fave cotte e crude. Il 2 maggio 1936, dopo ingestione di una modica quantità di fave (per la maggior parte cotte, ma alcune crude), presenta ittero, emoglobinuria, astenia, lievi rialzi termici. L'emoglobinuria cessa entro 5 giorni. Osservato in 7ª giornata, è fortemente anemico; dà cutireazioni positive intense alle fave secche parassitate, ai fiori e alle foglie; lieve reazione alle fave fresche. Intradermoreazione con sostanza P di favisti = ++.

2) S.... Filippo, di anni 57, parroco. È stato sempre bene, se si eccettua una terzana malarica. Non ha mai sofferto di favismo. L'anno scorso, dopo aver mangiato una forte quantità di fave fresche fritte, ha avuto un grave e tipico accesso di ittero con emoglobinuria, durato circa 10 giorni. Si è poi rimesso completamente. Da allora si è astenuto dal cibarsi di fave. Cutireazioni negative.

Un terzo caso sarà citato più avanti, avendo anche ipersensibilità alla ginestra.

Ciò indica che condizioni ben diverse da quelle di razza possono influire nel favorire o meno gli accessi.

b) *Famiglia*. — È frequente rilevare famiglie di favisti, con vari membri colpiti da disturbi simili; gli AA. che ci hanno preceduto insistono molto su questo fatto (Macciotta, 23; Piana, 32) e noi stessi abbiamo avuto occasione di studiare famiglie in cui varie persone (e talora tutti i componenti) soffrivano o avevano sofferto di favismo. È bene rilevare però che non è infrequente il reperto di casi sporadici, di persone cioè che soffrono di favismo in famiglie del tutto indenni.

È recente un'interessante inchiesta eseguita da Auricchio (1) nelle famiglie di bambini colpiti da accessi di favismo. In tre famiglie in cui la sfera sociale permetteva indagini esatte, egli trova forme allergiche tra le più varie. Interessanti sopra tutto nella prima, casi di favismo, di intolleranza a crostacei, al riso, alle fragole, di idiosincrasia al chinino; nella seconda, casi di idiosincrasia al chinino, di favismo, di urticaria da uova. Ciò dimostra che spesso esiste una predisposizione costituzionale su base eredo-familiare, che favorisce l'insorgenza di forme allergiche di tipo vario, tra cui il favismo.

c) *Ambiente.* — Secondo noi l'elemento ambientale ha nel favismo un'importanza grandissima.

Questa affermazione non deve stupire, poichè in tutte le forme allergiche l'antigene va cercato di regola tra i costituenti dell'ambiente normale di vita (familiare o di lavoro) o tra le sostanze presenti nell'atmosfera (pollini, aspergilli). Assai spesso l'antigene proviene da esseri od oggetti particolarmente cari all'ammalato, il quale ha frequenti e ripetute occasioni di contatto con essi e soffre quando essi vengono allontanati (cibi preferiti, animali domestici, abiti, ecc.).

Ora nel favismo si hanno vari elementi ambientali cui bisogna dare il giusto valore, specie per la Sardegna:

a) esistono delle estese coltivazioni di fave, che si trovano in ogni zona e che giungono fin nei pressi dei centri abitati;

b) le fave costituiscono uno degli alimenti più frequenti e più diffusi in tutti gli strati della popolazione;

c) a questo alimento si ricorre non solo per necessità, ma per una speciale predilezione che dà luogo quindi a contatti frequenti e ripetuti con esso.

Noi crediamo che ove queste tre condizioni (estese coltivazioni, cibo abituale, predilezione) si verificano, il favismo debba esistere con frequenza non inferiore a quella che troviamo in Sardegna.

Posso riportare un esempio assai istruttivo.

Un ufficiale di Ancona viene trasferito a Sassari con la moglie e due bambini, l'uno di 6, l'altro di 4 anni. Dopo tre anni, nel maggio 1936, i due bambini sono colti a distanza di pochi giorni l'uno dall'altro da un tipico accesso di favismo, riconosciuto e curato come tale da un pediatra della città. Interrogando la madre, vengo a sapere le seguenti notizie: nessuno degli ascendenti è sardo; padre e madre dei piccoli hanno una particolare passione per le fave, che mangiano spesso sia cotte che crude; in una tenuta della madre, in Romagna, esistono estese coltivazioni di fave e là ogni anno si è sempre recata per vari mesi la signora coi bambini; a questi era proibito fin ora di cibarsi di fave, però quest'anno il maggiore ha mangiato di nascosto alcune fave crude e la piccola ha assistito in cucina alla preparazione delle stesse (probabilmente seguendo l'esempio del fratello).

Vediamo dunque come in questo caso, assai raro, di persone provenienti da altre provincie e colte da favismo in Sardegna, si avessero vari elementi ambientali e preparatori simili a quelli che proprio in Sardegna sono comuni.

d) *Malaria.* — Si è detto ripetutamente che la malaria avrebbe una certa importanza nel favorire gli accessi di favismo. Secondo alcuni essa avrebbe un'azione indiretta, simile a quella svolta dalla lue nelle emoglobinurie *a frigore*, rendendo cioè più labile il complesso colloidale del plasma. A questi ha replicato Manai (26), il quale in un certo numero di casi ha potuto escludere la presenza di malaria in atto. Però dobbiamo dire che non a malaria in atto si deve pensare, bensì all'azione preparante di una pregressa malaria o, ancor più, ad una azione ripetuta della malaria sugli ascendenti, azione che in via ereditaria darebbe una più facile labilità dei colloidi del plasma.

Questa ipotesi, che pure spiegherebbe in parte la distribuzione geografica del favismo e, ciò che più interessa, la frequenza delle forme emoliti-

che, può valere per la maggioranza dei casi, non per tutti, poichè esistono indubbiamente casi di favismo senza malaria nei soggetti o negli ascendenti immediati. È certo che, a parte altre considerazioni, esistono intrecci di emoglobinuria di altra natura con emoglobinuria da favismo. In un *referendum* eseguito tra i medici della provincia (*) ho potuto accertare alcuni di questi casi.

1) L... Margherita, di Chiaramonti (dott. Grixoni).
Soffre di accessi di favismo da inalazione con gravi crisi di emoglobinuria; nel 1930 emoglobinuria grave ed ittero dopo solo due compresse di plasmochina semplice.

2) Famiglia Sanna, di Ossi (dott. Arras).
È composta del padre, di 35 anni, e di tre figli maschi da 4 a 18 anni. I quattro Sanna sono ex-malarici, hanno avuto gravi crisi di emoglobinuria da chinino nel biennio 1934-35. Il padre ha sofferto di accessi di favismo da inalazione durante l'adolescenza; i figli ne soffrono tuttora, avendo presentato crisi di ittero evidente. Sottoposto il padre a prove cutanee, si è constatata cutireazione positiva per gli estratti di fiori e di foglie di fave, negativa per gli altri estratti. I figli non si sono presentati.

Questi esempi sarebbero probabilmente assai più frequenti eseguendo un'indagine più estesa ed approfondita. S'intende che la coincidenza sporadica di emoglobinuria di varia natura non indica obbligatorietà di rapporto tra le varie cause. Comunque l'ipotesi che la malaria, agendo successivamente nelle varie generazioni, possa in qualche modo favorire gli accessi emoglobinurici da favismo merita di essere considerata, in attesa di prove più certe.

e) *Cause favorenti anatomiche.* — Abbiamo indagato per accertare se nei casi — da noi studiati — di favismo da inalazione esistessero alterazioni anatomiche del rino-faringe e del setto nasale, tali da favorire la permeabilità della mucosa nasale. Spunto a questa ricerca è stata l'osservazione, ormai vecchia, di Fermi (11), secondo la quale individui sofferenti di favismo da inalazione potrebbero impunemente inalare dalla bocca le emanazioni dei fiori. Data la negatività assoluta delle nostre constatazioni, converrà ripetere le prove di Fermi, ponendo mente sopratutto alla necessità di un lungo intervallo tra una prova e l'altra, per evitare che la prima, determinando una crisi, desensibilizzi transitoriamente il soggetto. Torneremo tra breve su questo.

3) *L'accesso favico.*

a) *Sensibilizzazione.* — Abbiamo veduto come, in base alle prove cutanee sia possibile accertare l'esistenza di uno stato di ipersensibilità verso i derivati delle fave. Quando si è stabilita questa?

Probabilmente esistono grandi differenze da caso a caso, potendosi installare questa sensibilità anche durante l'età adulta (v. casi citati). Però di regola la sensibilizzazione avviene nell'infanzia, e talora durante la prima infanzia. Sono noti ai pediatri casi di favismo che si verificano nel lattante, sia in coincidenza con accesso di favismo materno, sia senza di questo.

(*) Ringrazio qui il dr. Biozzi, direttore del Consorzio Antimalarico, che cortesemente ha diretto il referendum e controllato i dati.

Un tipico caso di tal genere ci fu riferito dalla malata *Contini*. Mentre allattava al seno l'ultimo nato, la donna si cibò di fave fresche e fu colta entro poche ore da accesso di ittero ed emoglobinuria di media gravità. Il piccolo contemporaneamente alla madre ebbe ittero (non sappiamo se emoglobinuria) constatato dal medico.

La spiegazione dei casi di ittero del neonato senza ittero della madre ci è data inoltre da un'interessante deposizione della stessa malata.

Essa per anni beveva latte di capra, tenendo legato l'animale nei pressi di casa; da anni si asteneva dal cibarsi con fave; improvvisamente ebbe un accesso tipico di favismo; interrogati i familiari, seppe che avevano dato come cibo alla capra una forte quantità di fave guaste. Ciò dimostra che le sostanze contenute nelle fave passano nel latte in quantità sufficiente per provocare accessi di favismo, non solo in bambini, ma anche in adulti.

La ripetuta alimentazione con latte contenente queste sostanze spiega la possibilità che un accesso si scateni nel lattante, o all'età di 2-3 anni, quando il bambino mangia un seme di fave (« per la prima volta » dicono i familiari).

Le deposizioni della malata Contini sono avvalorate dal risultato delle cutireazioni con estratti di fave, intensamente positive sia nella madre che nel figlio, ormai adolescente.

Concludendo, riteniamo che, mentre la sensibilizzazione possa avvenire in qualunque età e per via diversa, essa sia particolarmente frequente nel periodo dell'allattamento, quando le barriere opposte alle proteine eterogenee introdotte per via alimentare sono particolarmente deboli.

Nei casi di sensibilizzazione durante l'età adulta per via digerente è probabile che transitori periodi di deficienza della barriera epatica possano avere importanza favorente.

b) *Scatenamento dell'accesso.* — È noto che l'accesso di favismo può venire provocato in modo vario. Nei soggetti che soffrono di forme da inalazione l'accesso compare quando essi si avvicinano alle piante di fave in fiore; per dare accessi lievi, come si è visto, può bastare anche l'avvicinarsi a piante non in fiore. La latenza in questi casi è brevissima, sicchè il soggetto avverte rapidamente un senso di astenia e di vertigine, e talvolta è colto da lipotimia. Data la rapidità di comparsa, è logico riferire questi fenomeni ad un collasso circolatorio di tipo allergico e non alla conseguenza dell'emolisi, certo più lenta nel raggiungere l'acme. In alcuni soggetti l'emolisi e l'emoglobinuria sono accompagnate da senso di dolenzìa vivace alla regione lombare.

Per dare disturbi, anche notevoli, può bastare in certi individui l'inalazione di baccelli o di semi di fave, ciò che avviene non di rado durante la preparazione e la cottura dei cibi.

Nelle forme da ingestione la comparsa dei fenomeni morbosi mostra in genere una latenza maggiore, da una mezz'ora ad alcune ore. Ciò sembrerebbe indicare realmente il passaggio delle sostanze scatenanti attraverso il circolo entero-epatico e non attraverso le mucose delle prime vie, durante l'assunzione del cibo.

La diversità della via di entrata nelle due forme potrebbe essere spiegata ammettendo una certa diversità biologica tra l'allergene del fiore e

quello del seme (come abbiamo veduto, le prove cutanee sembrano orientare proprio in questo senso); i soggetti sensibilizzati per via digerente verso l allergene del seme vedrebbero scatenare l'accesso se ingeriscono nuovi semi; essi stessi o altri potrebbero poi sensibilizzarsi per via naso-faringea verso l'allergene del fiore e nuove inalazioni scatenerebbero l'accesso nella sua forma più grave e più tipica.

c) *Varietà cliniche.* — Dal punto di vista clinico, a lato delle forme più tipiche, quelle con ittero ed emoglobinuria, sono da ricordare per il loro interesse quelle accompagnate da *orticaria* (v. osserv. XVII di Manai - 24), quelle a tipo *gastro-enterico* (v. osserv. XX e XXI di Manai), e quelle a tipo *cefalalgico* (osserv. XXV di Manai). Vi sono infine delle varietà a tipo *collassante*, in cui, dopo le manifestazioni circolatorie (ipotensione, bradicardia, vertigini, astenia), non compare emoglobinuria nè ittero, ma si ha la rapida ripresa delle forze; questa varietà risulta evidente in base a numerose deposizioni, di pazienti e di medici.

Tra le forme attenuate sono frequenti, in soggetti che precedentemente soffersero di gravi accessi tipici, sia episodi transitori di vertigine e di cefalea, sia lunghi periodi di astenia estrema che coincidono col periodo di fioritura delle face.

d) *Desensibilizzazione.* — Non si deve credere che un soggetto, perchè ipersensibile alle fave, lo sia per tutta la vita. Accanto ad individui che conservano tale ipersensibilità, ne esistono altri, i quali gradualmente e spontaneamente si desensibilizzano. È frequente anzi che individui, i quali hanno avuto gravi accessi nell'infanzia, possano da adulti cibarsi impunemente di fave. Altri soggetti conservano l'ipersensibilità, ma lo scatenamento dell'accesso, anzichè determinare gravi forme ittero-emoglobinuriche, dà luogo esclusivamente a forme attenuate, che si rivelano con astenia, cefalea, vertigini, ipotensione, bradicardia, sudori freddi.

Il meccanismo della desensibilizzazione può venire ricostruito in base ad alcune delle nostre osservazioni. Come abbiamo ripetutamente rilevato, *durante e dopo l'accesso grave di favismo il soggetto presenta cutireazione negativa verso l'allergene che ha scatenato l'accesso* (se presenta una sensibilizzazione multipla, le cutireazioni verso gli altri allergeni restano per lo più positive); in questa fase anche *l'intradermoreazione con sostanza P di favici è debole e il trasporto passivo è più difficile.* È evidente che lo shock colloidoclasico ha modificato le condizioni preesistenti, annullando transitoriamente lo stato di ipersensibilità in cui il soggetto si trovava. Un'altra prova si ha ricordando un'osservazione di Gasbarrini (15); subito dopo un accesso di favismo grave da ingestione, egli dette come cibo delle fave al soggetto, senza che alcun disturbo ulteriore si verificasse.

Si ha così una nuova analogia tra emoglobinuria da favismo ed emoglobinuria *a frigore*: dopo un accesso grave, la causa normalmente scatenante risulta innocua per il soggetto, che ha perso transitoriamente il suo stato di ipersensibilità.

Abbiamo veduto come nel favismo le cutireazioni tornino positive entro alcune settimane. È probabile che la ripetuta provocazione degli shocks induca per lo più nei soggetti che sopravvivono, una perdita graduale della

ipersensibilità. In altri soggetti ciò non avviene, o perchè le crisi non sono sufficientemente gravi, o perchè esse non sono sufficientemente ravvicinate, o per altre cause che ci sfuggono.

Il favismo come fenomeno allergico.

La sistemazione del favismo tra le sindromi allergiche non è ancora accettata da tutti. A parte la deficienza delle prove sperimentali addotte (deficienza che crediamo colmata dalle ricerche del nostro Istituto), le modalità stesse dell'accesso lasciano scettici alcuni tra i più competenti cultori dell'allergia.

Così Kämmerer (18) ammette si tratti di idiosincrasia (ed egli non identifica anafilassi con idiosincrasia). Anche Frugoni e Melli (14) pur trattando del favismo nel capitolo delle malattie allergiche, così concludono: « Completamente oscuro è il meccanismo per cui... si giunge alla caratteristica fenomenologia del favismo, così diversa da quanto siamo soliti osservare negli altri fenomeni di shock ». E più tardi: « Per il favismo assisteremmo al caso, se non unico certo assai raro e curioso, di una specificità di anafilassi, non di specie, bensì di antigene ».

Crediamo necessario di insistere su questo punto, che in realtà è il punto nodale della questione: mentre le varie forme di allergia si verificano con sintomatologia varia (cutanea, oculare, nasale, bronchiale, intestinale) quella del favismo darebbe solo crisi ittero-emoglobinuriche. A questa ammissione, da cui rifuggiamo, si possono fare varie osservazioni.

Anzitutto sono state descritte negli ultimi anni forme di favismo senza emoglobinuria (forma intestinale [Manai]; forma circolatoria [casi ricordati da noi]), o in cui l'emoglobinuria si associa ad altri disturbi, di frequente natura allergica (forma emoglobinurica con orticaria [Manai]). Questo indica che, se pure l'allergia favica predilige un tipo determinato di sindrome, può dare anche altre forme di tipo più abituale. Basterebbe trovare anche un solo caso di orticaria pura, o di corizza pura, o di asma puro da fave, per fare escludere in modo categorico la specificità di antigene. E noi crediamo che la ricerca accurata non tarderà a rivelare casi simili.

In secondo luogo si deve dire che altri antigeni possono dare ittero ed emoglobinuria. A parte una certa affinità tra emoglobinuria da favismo ed emoglobinuria a frigore (somiglianza che si rivela anche in alcuni dati che abbiamo riferito), si può avere ittero ed emoglobinuria anche per altre sostanze inalate. Nella pubblicazione di Fermi (11) sono citate numerose piante, l'odore delle quali può dare disturbi di vario genere. Tra queste Fermi cita brevemente la ginestra e dice che essa può dare un quadro simile a quello del favismo (*). Possiamo portare un contributo personale a tale proposito, avendo osservato un caso di grande interesse.

C.... Salvatore, di anni 36, da Florinas. Ha avuto malaria da ragazzo. All'età di 20 anni per la prima volta si è accorto di non sopportare l'odore dei fiori di fave. Dopo di allora ebbe alcuni accessi di ittero ed emoglobinuria da inalazione, finchè capì di doversi astenere dall'avvicinare i fiori. Più tardi ebbe anche accessi da ingestione, avendo mangiato fave fresche. Per oltre 10 anni non ha mangiato fave, poi ha ripreso

(*) Fermi non porta contributi di casistica propria, nè cita la fonte, quindi non è possibile avere maggiore documentazione.

gradualmente e adesso le sopporta senza disturbi. Però cerca di evitare ancora l'odore dei fiori di fave.

All'età di 22 anni, quasi ogni sera, recandosi dalla fidanzata, passava attraverso estese zone ove erano folte piante di ginestra. Dopo le prime sere si accorse di provare cefalea, vertigini, malessere. Alcune volte ebbe ittero ed emoglobinuria, seguiti da astenia gravissima e forte stato anemico. Afferma di aver provato esattamente gli stessi disturbi che aveva due anni prima passando nei campi di fave.

Dopo tale epoca si è sposato ed ha cercato di non avvicinarsi a piante di ginestra; non sa quindi se la sensibilità alla ginestra permane.

Le cutireazioni sono positive (lievi) per i parassiti delle fave secche e per le fave fresche; negative per il polline e gli estratti di ginestra.

Il trasporto passivo alla Lehner-Rajka dà risultato positivo per le fave fresche, risultato negativo per la ginestra.

Questo caso presenta un interessante intreccio di emoglobinuria ed ittero per due sostanze diverse, con meccanismo che sembra fondamentalmente uguale.

Se dunque più di un antigene noto può dare un quadro simile, nulla impedisce di pensare che altre sostanze (forse pollini, forse derivati epidermici), possano dare ugualmente, se pure su scala più limitata, accessi di ittero ed emoglobinuria. Fin'ora altre sostanze non sono note, è vero, ma quanti casi di ittero ed emoglobinuria sono stati studiati con questo concetto? pochissimi. Ed il pensiero corre istintivamente a quella febbre « ittero-emoglobinurica » dei trattati, che ha etiologia ignota, che si trova nelle regioni tropicali e subtropicali e di cui il quadro somiglia molto a quello degli accessi di favismo, come pure a tanti casi di ittero emolitico di eziologia e patogenesi inafferrabile.

In conclusione non si deve parlare di una specificità di antigene, sia perchè l'allergia favica può dare quadri diversi, sia perchè altre sostanze possono dare un quadro simile. Resta da estendere le ricerche: il giorno in cui si trovi anche un solo caso di asma da fave, anche un solo caso di emoglobinuria da pollini o da derivati epidermici, allora l'accettazione del favismo tra le forme allergiche (cosa che ormai ci sembra dovuta) avrà contribuito ad estendere notevolmente le nostre conoscenze in tema di allergia umana.

RIASSUNTO.

L'A. riferisce brevemente il risultato delle ricerche, da lui dirette, in tema di favismo, ricerche che portano la dimostrazione, finora non rigorosamente data, che il favismo è una sindrome allergica.

Discute poi: 1) I vari fattori del favismo, e cioè gli allergeni e i fattori predisponenti (razza, famiglia, ambiente, malaria, cause anatomiche). 2) I particolari dell'accesso favico (e cioè la sensibilizzazione, lo scatenamento, le varietà cliniche, la desensibilizzazione).

Infine l'A. discute la complessa questione del favismo come fenomeno allergico.

Numerosi casi clinici sono riferiti nella nota.

La conclusione è che non si può più dubitare che il favismo sia una sindrome allergica; che i vari quadri clinici osservati confermano tale constatazione; che ricerche ulteriori possono dimostrare se anche altri antigeni, oltre i derivati delle fave e della ginestra, sono capaci di scatenare, con meccanismo simile, accessi di emoglobinuria.

LAVORI CITATI.

1. Auricchio L. Comun. Congr. Reg. Pediatria, Cagliari, 5-VII-1936.
2. Id. Rass. Clin. Scientif., *13*, n. 10, 1935.
3. Bentivoglio G. L. Clin. Ped., 335, f. V, 1933.
4. Chieffi A. La Pediatria, *43*, n. 4, 1935.
5. Id. Ibid., *43*, n. 11, 1935.
6. Cipriani. Cit. da Onano.
7. De Semo. Cit. da Preti.
8. Ferrannini L. Gazz. Sanit., *1*, n. 12, 1928.
9. Id. Rass. Clin. Scient., *8*, n. 10, 1930.
10. Id. Boll. Acc. Pugl. Scienze, 7, f. 5-6, 1932.
11. Fermi C. Ann. Igiene Sperim., *15*, 75, 1905.
12. Fermi C. e P. Martinetti. Ibid., f. 1, 1905.
13. Frongia G. Gazz. Osped. e Clin., n. 114, 1907.
14. Frugoni e Melli. *Malattie allergiche* in *Man. prat. med. int.* di Ceconi, Torino, Casa Editrice Min. Med., 1932.
15. Gasbarrini A. *Malaria e mal. paesi caldi.* 6, f. 1, 1915.
16. Id. Policl., Sez. pratica, 1505 e 1537, 1915.
17. Guccione F. Policl., Sez. med., *36*, 1929.
18. Kämmerer. Cit. da Messini.
19. Lehner e Rajka. Ztschr. exp. Med., *43*, 855, 1929.
20. Lotti C. e A. Manai. Sperimentale, *79*, 791, 1925.
21. Lunghetti B. Riv. Biol., *9*, 273, 1927.
22. Lusena M. Sperimentale, 1922.
23. Macciotta G. Riv. Clin. Pediat., *24*, n. 11, 1926.
24. Manai A. *Il favismo.* Sassari, Stamp. della LIS, 1929.
25. Id. Min. Med., *9*, n. 10, 1929.
26. Id. Clin. Med. It., *44*, 782, 1933.
27. Marcialis I. Comun. Congr. Reg. Ped., Cagliari, 5-VII-1936.
28. Messini M. Quaderni allergia, *1*, 41, 1935.
29. Onano G. *Sul favismo.* Cagliari, Boi, 1913.
30. Oriel G. H. Relaz. al I Congr. intern. dell'asma, Mont-Dore, 1932, p. 409.
31. Pesci. Rif. med., 613, 1921.
32. Piana G. A. Boll. Soc. it. Ped., *2*, f. IV, 1933.
33. Preti L. Gazz. Osped. e Clin., n. 2-3, 1928.
34. Id. Ann. Clin. Med. e Med. Sperim., 19, n. 5, 1929.
35. Tocco L. Arch. it. Scien. sperim., n. 3, 1935.
36. Widal F. e P. Abrami. *Les hémoglobinuries*, in *Nouv. Traité de Méd.* di Roger, Widal e Teissier. Paris, Masson, 1929.
37. Zoia L. *Malaria e mal. paesi caldi*, 5, f. 1, 1914.

Serie di ricerche sul favismo dell'Ist. di Patologia Medica di Sassari.

38. Luisada A. e M. Pazzi Demurtas. Nota preventiva. Comun. alla Soc. per gli Studi Sassaresi, 11 maggio 1936.
39. Luisada A. Nota I. *La teoria allergica: precedenti e piano di ricerche.* Min. Med. (in corso pubbl.).
40. Pazzi Demurtas M. Nota II. *La sostanza P. di Oriel nel favismo.* Ibid.
41. Pazzi Demurtas M. e A. Rubino. Nota III. *Prove di trasporto passivo nel favismo.* Ibid.
42. Pazzi Demurtas M. Nota IV. *Le prove cutanee in 44 casi di favismo.* Ibid.

Roma, 1936 - Stab. Tip. Armani di M. Courrier — C. Frugoni, dir. - A. Pozzi, resp.

Anno XLIII Roma, 1° Dicembre 1936 - XV Num. 12 (fine).

"IL POLICLINICO"

SEZIONE MEDICA

fondata da GUIDO BACCELLI

diretta dal prof. CESARE FRUGONI

Clinico Medico di Roma.

SOMMARIO

LAVORI ORIGINALI

I.

Istituto di clinica medica della R. Università di Roma

Direttore: Prof. C. Frugoni.

Istituto di anatomia patologica della R. Università di Roma

Direttore: Prof. G. Sotti.

Alterazioni anatomo-istologiche del pancreas in casi di distrofia muscolare progressiva.

Dott. G. Bompiani — Aiuto di Anatomia Patologica.

Dott. G. Meldolesi — Aiuto di Clinica Medica.

La presente nota si riferisce ad alcuni rilievi di ordine anatomo-istologico (Bompiani) intorno a due casi di atrofia muscolare progressiva, completamente studiati da uno di noi dal punto di vista clinico e fisio-patologico (Meldolesi).

La brevità del tempo decorso dalle osservazioni, e la molteplicità delle indagini che si esigono per uno studio approfondito ed esteso a tutto il sistema muscolare e, in un caso, con ricerche istologiche complete sui centri diencefalici, sulle ghiandole a secrezione interna e sui vari organi e tessuti — anche su quelli che macroscopicamente non appalesavano alterazioni degne di rilievo — impongono di necessità di limitare il campo di questa comunicazione a pochi rilievi autoptici ed alla esposizione di qualche dato desunto dall'esame di alcuni preparati.

La presente nota pertanto ha più che altro il significato di segnalazione preventiva di qualche reperto istologico, che forse non è privo di interesse, sulle alterazioni della ghiandola pancreatica risultata compromessa in tutti e due i casi. La varietà stessa delle lesioni che abbiamo potuto mettere in evidenza nei due casi, il tipo diverso delle alterazioni reperibili nel primo anche in una stessa sezione, se impongono ogni maggiore riserva nello svolgimento o nella proposizione di considerazioni patogenetiche specie volendole considerare in rapporto con la miopatia, prospettano tutto l'interesse e la singolare importanza di uno studio completo.

Questo non potrà essere che anatomo-clinico per la valutazione, la integrazione e la critica dei singoli dati clinici o anatomo-istologici raccolti da ciascuno di noi, e di questo la attuale comunicazione intende di essere semplicemente una premessa.

La occasione di aver potuto sezionare a breve distanza di tempo due casi di atrofia muscolare progressiva miopatica, dimostrando in entrambe, nei preparati istologici subito allestiti, alterazioni del pancreas e particolari strutture istologiche in alcuni territori muscolari che non sempre vengono esplorati al tavolo anatomico — e poscia dalla ricerca microscopica —, ci offrono la possibilità di riferire intorno ad una malattia — se non rara — interessante per molteplici condizioni.

Non soltanto in riguardo alle forme cliniche meglio note e più frequenti o meno comuni o rare o fruste o associate, ma anche in relazione ai problemi dell'ereditarietà e della costituzione, alle eventuali alterazioni anatomiche o funzionali di ordine endocrino vegetativo, alle molteplici questioni che ancora si dibattono circa le modificazioni del ricambio materiale in genere ed in ispecie (oltre a quello proteico, purinico e dei corpi creatinici) della mioglobina, o a quelle ancora più complesse che si svolgono intorno alla patogenesi e alla possibilità di uno stato meiopragico dimostrabile nella ghiandola pancreatica.

Qualunque possa essere la conclusione patogenetica che potrà derivare da successive indagini e dallo studio completo già iniziato, intendiamo oggi richiamare l'attenzione del fatto che nei due casi, dove furono osservate evidenti alterazioni del pancreas e dei muscoli, esistevano anche segni non dubbi clinici di alterata funzione pancreatica.

Crediamo opportuno di segnalare il reperto anche perchè uno di noi (Meldolesi) in una statistica di 47 malati di distrofia muscolare progressiva, comprendente le più diverse varietà cliniche, ha potuto altre volte mettere in evidenza una alterazione funzionale del pancreas, grave e costante nei riguardi della secrezione esterna (digestiva) ed una alterazione variabile per frequenza ed entità, nei riguardi invece della secrezione interna. Questi reperti furono successivamente confermati in altri 12 casi da De Orchi.

Riportiamo anzitutto le storie cliniche nei dati più essenziali.

Caso I. — M. Domenico, di anni 31, perito agrimensore da Monselice (Padova). Il padre è vivente; ha 65 anni; è affetto da una tipica distrofia muscolare progressiva, varietà emilaterale di Mingazzini, i cui primi disturbi sono iniziati a 47 anni, dopo un periodo di dimagrimento grave seguito ad una serie di gravissimi traumi psichici; è portatore di una marcata ipochilia pancreatica, con riduzione quasi a zero del potere triptico. La madre del paz. è morta a 28 anni di tbc. polmonare. Un fratello e due sorelle godono ottima salute e non presentano segni di miopatia; però la sorella minore, la sola della famiglia che ha potuto venire esaminata, presenta una tipica alterazione sistemica, a carattere displasico, della muscolatura striata, con caratteristiche alterazioni sia della formula cro-

nassimetrica, sia del ricambio creatinico e mioglobinico (segni di diatesi miopatica). Nessun altro dato di importanza nell'anamnesi familiare, accuratamente investigata.

L'anamnesi personale del paz. non mette in evidenza fatti d'importanza nella infanzia e nell'adolescenza se si eccettua una scarlattina, guarita perfettamente. Fra i 20 ed i 23 anni, durante il servizio militare di guerra in Libia, come automobilista, un periodo di disagi, e sopratutto di sforzi muscolari intensi, specie con gli arti superiori. Nell'ultimo periodo, una blenorragia complicata ad epididimite, durata sei mesi. Al ritorno dalla Libia, i primi disturbi (debolezza degli arti inferiori) nel camminare, e successivamente, diminuzione di forza e di resistenza agli arti superiori. Disturbi progressivamente e lentamente crescenti, fino, negli ultimi tempi, a rendere impossibile il salire le scale e difficile ed incerto il camminare, con facilità alle cadute e stanchezza dopo pochi passi. Un anno prima dell'ingresso in Clinica, malaria dominata dal chinino in poche settimane.

Entra in Clinica il 12 febbraio 1936, presentando una tipica forma di distrofia muscolare progressiva, con localizzazioni, a tipo atrofico, ai muscoli del cingolo scapolare (notevole riduzione del sottoscapolare con scapole alate, staccate quasi dal torace!) e del cingolo pelvico: ipotrofia del quadricipite marcata e delle sure; iperlordosi lombare e piede cavo permanente da retrazione rispettivamente degli spinolombari e dei muscoli plantari. Alterazione marcata dei muscoli mimici, sopratutto dell'orbicolare delle labbra e del buccinatore. Stazione eretta a gambe divaricate, andatura incerta, con tendenza al lancio. Diminuzione di forza bruta in corrispondenza dei gruppi colpiti, i cui movimenti denotano una marcata incertezza. Riflessi tendinei non visibili, però presenti all'indagine elettromiografica. Nulla di notevole all'esame degli organi interni, se si tolga una lieve splenomegalia malarica. Nulla all'esame radiologico del torace, se si eccettui una evidente immobilità del diaframma nella porzione lombare (osservazione in posizione laterale), mentre normale è la motilità della porzione anteriore. Evidente e spiccata lassezza dei legamenti articolari della spalla, radiograficamente constatata. Cuore di forma, di diametri e di azione normale; elettrocardiogramma normale, pressione arteriosa normale.

All'esame del tubo digerente, duodeno con qualche lieve spasmo superficiale nella prima porzione; atonico nei tratti successivi, con immagini delle valvole conniventi tenuissime, ridotte a qualche plica longitudinale; in posizione prona, compare qualche ombra disposta a barba di penna. Transito del duodeno alla valvola ileo-cecale accelerato. Colon atonico, senza alterazioni intrinseche. Sella turcica un po' piccola, con caratteri normali. Azotemia normale. Urine, a basso peso specifico, con scarso tasso di urea, senza componenti patologici, con indacano assente. Eliminazione dell'azoto totale attraverso le urine ridotte a 3-4 gr. nelle 24 ore. Creatinuria elevata e persistente; creatininuria bassa. Metabolismo basale leggermente aumentato (+ 10): azione dinamica specifica, di un pasto misto, a prevalenza proteica, negativa, consistente esclusivamente in un fugace e piccolissimo rialzo alla quarta ora; dando il pasto insieme con sufficiente dose di fermenti pancreatici, la curva dell'azione dinamica specifica prende aspetto e valori normali, permettendo di escludere così una alterazione ipofisaria e deponendo per una deficienza digestiva pancreatica, la quale viene accertata dall'esame fermentologico del succo duodenale estratto mediante sondaggio frazionato.

Reperto duodenale: attività amilolitica discretamente conservata; proteolitica scarsissima; quasi assente a digiuno, sale a valori non superiori ad 1/10 di quelli normali solo dopo stimolo cloridro-peptico e fugacemente per trenta minuti.

Notevole disturbo, cioè della secrezione esterna pancreatica. Glicemia a digiuno poco superiore alla unità (1,10) con reazione praticamente normale alla prova di carico, sia nella tecnica comune, che alla prova di Staub. Crasi sanguigna non alterata; resistenza osmotica degli eritrociti normale; non segni di emogenia, non urobilinuria. Eliminazione di bilina attraverso le feci fortemente aumentata (nelle 24 h. U. T. 3026); indice bilinico di Zoja fortemente aumentato (+ 16); bilirubinemia, normale; Hijmans v. d. Bergh diretta negativa; colesterinemia non aumentata. L'aumento dell'indice bilinico va perciò riferito ad una maggiore distruzione di mioglobina. Digestione dei grassi alterata.

Esami strumentali della muscolatura: alterazione sistemica della muscolatura a tipo diatesico con nervo normale al tronco e al punto motore ed eterogeneità del muscolo (reazione miopatica); sui muscoli evidentemente alterati, presenza di cronassie irritative, modificazioni di durezza, di elasticità e di plasticità, caratteristiche miopatiche. All'esame elettrico comune, mai R. D.

Diagnosi clinica: distrofia muscolare progressiva ereditaria, su sfondo diatesico eredofamiliare, con alterazione funzionale grave del pancreas limitata alla porzione esterna;

tipiche alterazioni di struttura, di funzione e di ricambio (creatinico, mioglobinico) della muscolatura striata e compartecipazione delle tonache muscolari duodenali.

Durante la degenza in Clinica, sottoposto a opoterapia pancreatica, migliora rapidamente nella efficenza muscolare; può camminare a lungo senza mai cadere: riesce, dopo un mese, a salire le scale da solo senza difficoltà. La creatina e l'indice bilinico diminuiscono rapidissimamente; l'eliminazione di azoto si normalizza; scompaiono, dai muscoli alterati, le cronassie irritative. Rimane la difficoltà nei movimenti delle braccia, inerenti alla mancata fissazione della spalla.

Il 30 marzo si propone la fissazione chirurgica delle scapole al torace. Intervento sotto narcosi generale ben tollerato. Dopo un giorno, febbre elevata improvvisa e segni di versamento pleurico sinistro. In terza giornata dall'operazione, exitus.

Caso II. — M. Aldo, di anni 10, scolaro, da Roma. Genitori viventi e sani, robusti, senza tare personali; non consanguinei, non luetici. Una sorella minore, vivente e sana. Le ricerche più accurate sia anamnestiche, sia sui libri parrocchiali non mettono in evidenza, per quattro generazioni ascendenti dei due genitori, alcun caso di miopatia. L'esame accurato degli ascendenti e dei consanguinei del p. rivela nella nonna materna, in zii e cugini materni e nella madre evidenti caratteri di diatesi miopatica, trasmessi col consueto meccanismo diaginico e con attributo di dominanza. La sorellina del p. ne è immune. La funzione pancreatica nella madre è perfettamente normale.

Nascita e sviluppo regolari; a 18 mesi, pertosse grave, a tre anni morbillo senza complicanze; dopo il morbillo i primi disturbi nel camminare, facile stancabilità e frequenti cadute; a cinque anni le prime retrazioni ai piedi e ai lombi (rispettivamente piede cavo, iperlordosi lombare); dai sette anni, incapace a reggersi in piedi e a camminare. Degenza in clinica in due periodi; dal 13 febbraio al 29 marzo 1936; dal 7 al 22 aprile.

All'*E. O.*: una tipica distrofia muscolare progressiva, con notevoli riduzioni della muscolatura degli arti alle radici e dei cingoli sia pelvico che scapolare; pseudo-ipertrofia enorme delle sure, dei glutei, del deltoide, del tricipite; retrazioni gravissime che costringono il piede in grave varismo ed in estensione dorsale forzata a piede di ballerina; il ginocchio in angolatura acuta; il gomito ad angolo retto; compromissione vasta e notevole dei muscoli del viso, sopratutto dell'orbicolare delle labbra e del buccinatore (riso trasverso). Agli arti superiori, dove solo è possibile l'esame, movimenti incerti e forza bruta scarsissima. Riflessi tendinei non rilevabili, se non alla elettromiografia. Segni di ipoevolutismo genitale. Null'altro all'esame fisico.

Esame radiologico: cuore lievemente aumentato di diametri ad azione fiacca.

All'elettrocardiogramma, lieve difasicità della T. in terza derivazione; pressione arteriosa bassa. Immobilità del diaframma nella porzione lombare. Marcata lassezza dei ligamenti della spalla. Sella rotonda a grande asse verticale, normale nei caratteri rimanenti. Duodeno, con lievi spasmi nella prima porzione ed assenza di immagini da valvole conniventi nei rimanenti tratti, anche in posizione prona; accelerato transito duodeno-colico; colon atonico.

Azotemia normale; urine a basso peso specifico, con tasso di urea e di azoto totale bassi. Indacano assente, frequente acetonuria. Creatinuria altissima persistente, scarsissima creatininuria. Azoto totale urinario nelle 24 ore bassissimo. Metabolismo basale non aumentato; azione dinamica specifica del pasto misto, limitata esclusivamente alla prima fase degli idrocarbonati; assente la proteica. Questa compare, del tutto normale, somministrando fermenti pancreatici col pasto.

All'esame diretto del succo duodenale, attività digestiva scarsa in toto, quasi assente quella proteolitica, la quale raggiunge poche decine di unità solo sotto stimolo, deficit funzionale tanto più grave in quanto, nell'età del paz. il bambino presenta sempre un'attività pancreatica molto superiore a quella dell'adulto. Glicemia a digiuno, prossima all'unità, prove da carico, normali. Crasi sanguigna normale, con eritrociti normalmente resistenti alle variazioni osmotiche; non segni di emogenia; eliminazione di bilina attraverso le feci aumentata; non urobilinuria, indice di Zoja + 12, riferibile, per l'aumento, alla ipereliminazione di mioglobina. Digestione dei grassi alterata.

Esame strumentale della muscolatura; su tutti i muscoli, sistematicamente, reazione miopatica cronassimetrica; sui muscoli evidentemente alterati, cronassie irritative e modificazioni di durezza, di elasticità, di plasticità. Non R. D.

Diagnosi clinica: distrofia muscolare progressiva a sfondo diatesico eredo-familiare, con gravi retrazioni; grave alterazione della funzione pancreatica esterna; caratteristiche

alterazioni di struttura, di funzione, di ricambio della muscolatura striata a carattere sistemico; compartecipazione della muscolatura duodenale.

Durante la degenza in clinica, viene sottoposto a opoterapia pancreatica con un certo miglioramento nella motilità agli arti superiori, il bambino riesce a mangiare da solo; compare, dopo qualche mese, qualche accenno ad ipertrofia vera nel fascio laterale del deltoide e dal quadricipite della coscia. Si riducono lentamente la creatinuria, l'indice bilinico, mentre tendono a scomparire le cronassie irritative ed aumenta decisamente l'eliminazione urinaria dell'azoto totale, fino a valori praticamente normali. Sopratutto il carattere del bambino si fa vivace.

Il 22 aprile 1926 si consiglia l'allungamento chirurgico del tendine di Achille, che venne eseguito sotto narcosi generale.

* * *

Dai protocolli di autopsia è risultato quanto segue:

M. D., uomo di anni 31, costituzione corporea regolare, masse muscolari del *cingolo scapolo-omerale atrofiche;* poco sviluppati i pettorali. Gli arti inferiori non presentano segni di atrofia all'esame esterno.

Calotta cranica pesante con tavolato esterno spesso; seno longitudinale superiore contenente poco sangue fluido nella parte posteriore: nulla di notevole a carico della dura madre.

Le apofisi clinoidee posteriori sono piccole; la sella turcica è poco profonda, ed è estesa in senso trasversale. Nulla di notevole all'esame esterno dell'encefalo (che viene prelevato, senza procedere alle sezioni dello stesso, per sottoporlo ad indurimento, prima di praticare dei tagli).

Alla sezione dell'addome si notano i muscoli retti addominali di colorito spiccatamente biancastro con l'aspetto di carne di pesce e con striature giallastre. Nell'asportazione del pannicolo muscolo-cutaneo del torace si nota l'aspetto pure di carne di pesce del muscolo grande pettorale. La incisione portata anche sul moncone della spalla dimostra il deltoide molto pallido nel fascio clavicolare e più ancora nel fascio intermedio, mentre il fascio posteriore appare di colorito roseo. Il muscolo trapezio dimostra pure un colorito pallido, però di minor grado di quello del deltoide anteriore. Invece lo sterno-cleido-mastoideo è di colorito rosso.

Procedendo nell'apertura del cavo addominale si dimostra il grasso dell'omento ben conservato; si scorgono aderenze fibrose tra il colon ascendente e il trasverso; l'intestino tenue è libero. Il mesentere presenta un lieve ispessimento alla radice. L'esplorazione dell'ipocondrio sinistro fa riscontrare la cistifellea, di poco sporgente dal margine epatico, con le pareti sottili tinte dalla bile. Il piccolo omento è un po' accorciato e così pure il legamento gastrospienico; sulla faccia superiore del fegato nel lobo destro, si nota una cicatrice stellata che non si approfonda. Stomaco non dilatato.

Asportato il piastrone sternale si apprezzano i margini polmonari anteriori liberi di aderenze ma con depositi fibrinosi, più abbondanti sul polmone sinistro; nei cavi pleurici presenza di liquido siero-fibrino-ematico.

Asportato il cuore dal sacco pericardico, contenente una modica quantità di liquido citrino, si nota epicardio sottile, liscio e trasparente, soltanto con qualche placca tendinea sul ventricolo destro. La punta è formata dal ventricolo sinistro, che risulta contratto. La aorta al disopra delle valvole appare alquanto svasata, con noduli atero-sclerotici; valvole aortiche edematose; orifici delle coronarie pervi. Normale l'ampiezza dell'ostio mitralico, presenza di coaguli fibrinosi nel ventricolo destro, modico edema dei veli della tricuspide; peso del cuore: grammi 330. Il polmone destro presenta delle aderenze fibrose col diaframma e una suffusione emorragica sottopleurica in corrispondenza della doccia paravertebrale a livello della VI e VII costola. Alla sezione dimostra del catarro muco-purulento dei medi e grossi bronchi, e una condizione di edema diffuso.

Il polmone sinistro, atelectasico nel lobo inferiore, presenta estese cotenne fibrinose su tutta la pleura, viscerale e interlobare. La milza, di consistenza media, con capsula modicamente ispessita, presenta una superficie di taglio con polpa consistente, di colorito rosso-cupo e trattenuta dai setti e dalle trabecole ben visibili. Peso della milza gr. 280. Fegato: gr. 1650, presenta un disegno lobulare ben conservato anche attraverso il colorito pallido del parenchima. Il pancreas presenta un aspetto alquanto edematoso, lascia riconoscere la ordinaria struttura lobulata, non è aumentato di consistenza, appare ridotto di volume: peso del pancreas: gr. 65. Le ghiandole della catena superiore del

pancreas risultano un poco arrossate e ingrossate. Lo stomaco di dimensioni normali presenta una parete piuttosto sottile, in ispecie in corrispondenza dell'anello pilorico. Così pure appare sottile la parete del duodeno con piccole suffusioni emorragiche nella prima porzione; attraverso la mucosa sottile traspaiono le vene iniettate. Dalla papilla di Vater fuoriesce bile densa e pigmentata, alla spremitura della cistifellea. Le capsule adipose dei reni sono ricche di grasso; i reni si scapsulano facilmente, presentano una superficie liscia, stellule venose iniettate: alla sezione del rene, appaiono normali i rapporti fra le due sostanze, di colorito pallido. Peso dei due reni gr. 290. Le capsule surrenali sono ben sviluppate con corticale piuttosto spessa e midollare conservata. La aorta presenta lievi lesioni degenerative specialmente in prossimità degli orifici delle arterie intercostali. Diaframma di aspetto ipertrofico; lingua ipertrofica, lievemente edematosa. Midollo del femore, giallo nel terzo medio e con aspetto gelatinoso.

Diagnosi anatomo-patologica. — Pleurite siero-fibrinosa con atelectasia del lobo inferiore del polmone sinistro, in soggetto operato di resezione costale d'ambo i lati per fissazione delle scapole secondo il procedimento di Putti.

Atrofia delle masse muscolari del deltoide del trapezio e del gran pettorale d'ambo i lati, come pure dei muscoli retti addominali, spiccatamente pallidi. Modico tumore cronico di milza; aspetto edematoso del pancreas modicamente ridotto di volume; modica arteriosclerosi aortica.

*
* *

Il secondo caso riguardava un ragazzo di anni 10 con costituzione regolare, e masse muscolari apparentemente ben sviluppate, decesso per paralisi diaframmatica acuta.

(La esplorazione autoptica fu concessa solo attraverso una « evisceratio » con taglio trasverso della parete addominale).

Attraverso la sezione della parete addominale si dimostra il colorito spiccatamente pallido dei muscoli retti. I visceri asportati lasciano rilevare uno stato spiccato di edema del pancreas dei reni e del fegato; una cianosi pallida del miocardio; la presenza di focolai di tubercolosi caseosa delle ghiandole tracheo-bronchiali e delle ghiandole dell'ilo del polmone sinistro, dove si riscontra un focolaio di bronco-polmonite tubercolare nel lobo inferiore, con disseminazione miliarica, perifocale. Spiccata iperplasia dei follicoli della milza, e così pure di quelli della mucosa intestinale. Modica tumefazione delle ghiandole mediastiniche superiori. Il diaframma nell'insieme appare piuttosto scolorato.

Diagnosi anatomo-patologica. — Focolaio di bronco-polmonite tubercolare ed eruzione di tubercoli miliarici nel lobo superiore del polmone sinistro. Tubercolosi ulcerosa e caseosa delle ghiandole dell'ilo dello stesso polmone e delle ghiandole tracheo-bronchiali, in soggetto con iperplasia dell'apparato linfatico della milza e dell'intestino. Stato di edema del pancreas e di edema del fegato, dei reni e del miocardio, cianotico. Scoloramento dei muscoli retti addominali ed in parte del diaframma.

*
* *

Reperti istologici. — Dai vari prelevamenti eseguiti furono allestiti preparati istologici dei quali qui prenderemo in considerazione essenzialmente quelli del pancreas e del diaframma.

L'*esame microscopico del pancreas, del primo caso*, dimostra alterazioni diffuse e di varia natura. Esse risultano anzitutto a carico dello stroma diversamente sviluppato nei singoli lobuli. Ma sopratutto alla periferia della ghiandola si è potuta rilevare la presenza di aree di tessuto sclerotico connettivale, con disposizione plessiforme, rimanendo circoscritti dalle bande di tessuto fibroso degli spazi i quali contengono cumuli di elementi cellulari. Il connettivo è inoltre solcato da lumi vasali con pareti sottili e da qualche fascetto nervoso (v. fig. 1).

Gli elementi cellulari contenuti negli spazi alveolari descritti, risultano di figura per lo più rotondeggiante, con alone protoplasmatico ben manifesto e con nuclei rotondi; intensamente colorati, o di aspetto vescicoloso, e di

varia grandezza; i limiti protoplasmatici a volte sono ben manifesti, a volte come sfrangiati. La disposizione degli elementi negli alveoli, corrisponde, per alcuni, ad una giustapposizione sulla parete di sottili capillari che attraversino la cavità alveolare. Tale aspetto ricorda quello dei cordoni cellulari nelle isole di Langherans. I fasci connettivali che costituiscono lo stroma, risultano formati di fibrille e di elementi cellulari interposti, del tipo dei fibroblasti; alla periferia le fibre assumono un decorso parallelo alla superficie della formazione e vengono in contatto con il connettivo interlobulare che separa la zona sclerotica da altri lobuli pancreatici contigui. Per l'aspetto

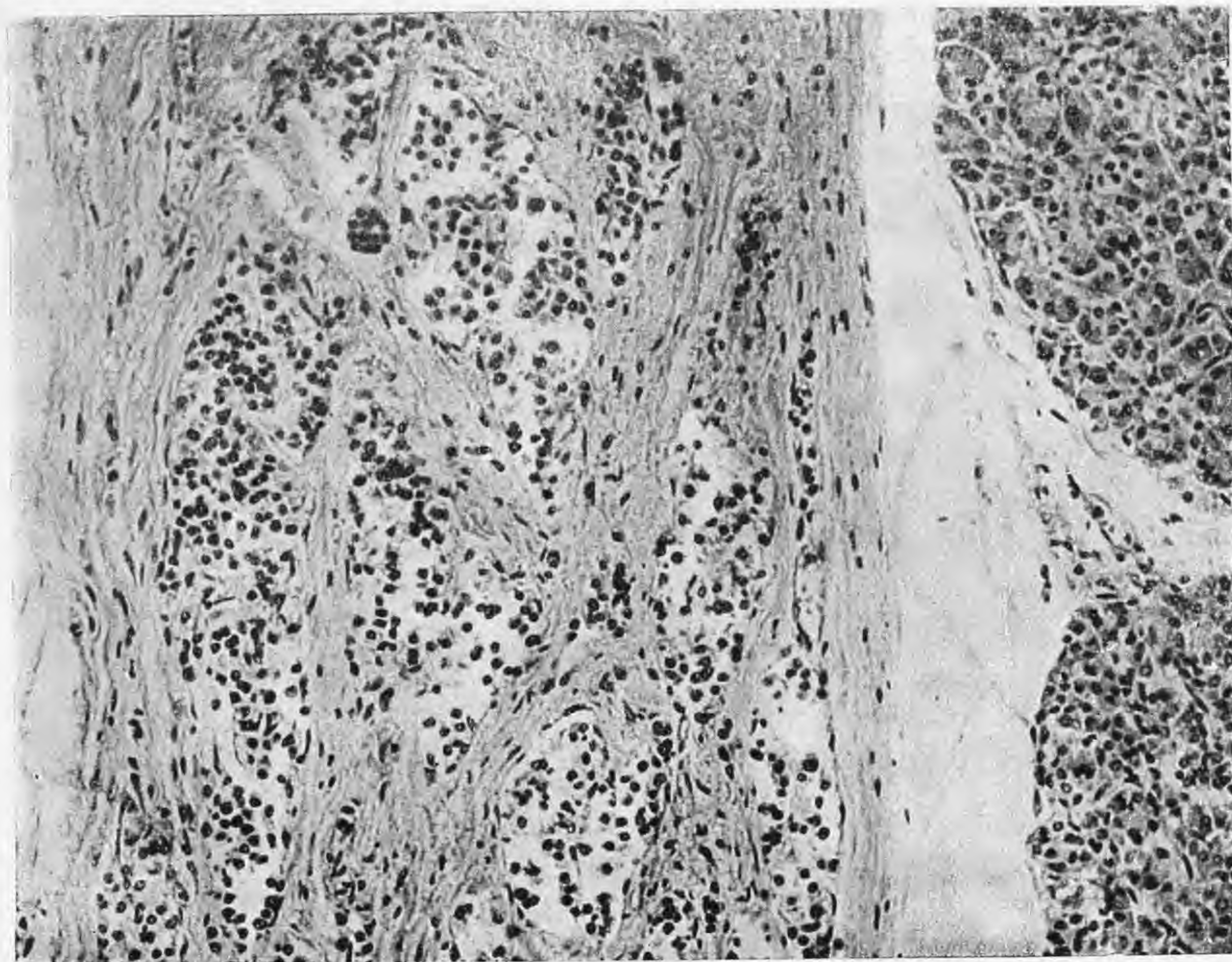



Fig. 1. — Area cirrotica del pancreas. Caso I (distrofia muscolare progressiva). Koristka, Oc. 4 Comp. Obb. 5.

descritto il reperto può designarsi come quello di una « sclerosi zonale periferica » del pancreas, con interessamento tanto del tessuto insulare quanto dell'acinoso.

Nel rimanente del tessuto pancreatico, pur non riscontrandosi aree sclerotiche della stessa intensità, si rileva come attorno alle sezioni di tubuli o di vasi che attraversano il parenchima esista un ispessimento del tessuto connettivo, che talora si irradia a guisa di tralci tra gli acini pancreatici circostanti. Questi ne vengono dissociati « in toto », oppure i singoli elementi appaiono divaricati o impigliati nello stroma aumentato. In qualche tratto l'aspetto fibrillare dei fasci connettivali diviene jalino, come risulta dalla omogeneizzazione degli stessi, dal loro aumentato spessore, da una maggiore affinità tintoriale per l'eosina e da un aspetto brillante; si constata cioè qualche tralcio connettivale di tipo sclerotico jalino.

In altri tratti del parenchima ghiandolare, per quanto in misura circoscritta, la sclerosi occupa piccole aree ove non è più riconoscibile la strut-

tura acinosa del pancreas; mentre i singoli elementi cellulari rimangono dissociati dal connettivo aumentato. Alcuni acini in prossimità dei tratti sclerotici, dimostrano modificazioni nell'aspetto dell'epitelio, di cui il citoplasma assume una spiccata reazione acidofila, donde una colorazione rosso viva omogenea conferita dall'eosina; in altri, gli epiteli si dimostrano atrofici come risulta dal rimpiccolimento della cellula, sopratutto a carico del citoplasma, da una scomparsa di contorni cellulari ben definiti e da degenerazioni di vario tipo dei nuclei riguardanti così la forma come la tingibilità loro, fino alla scomparsa di questa ultima.

Nel connettivo che circonda i tubi escretori di maggiore calibro, si notano talvolta le sezioni di tubuli ghiandolari accessori, ben sviluppati, o anche

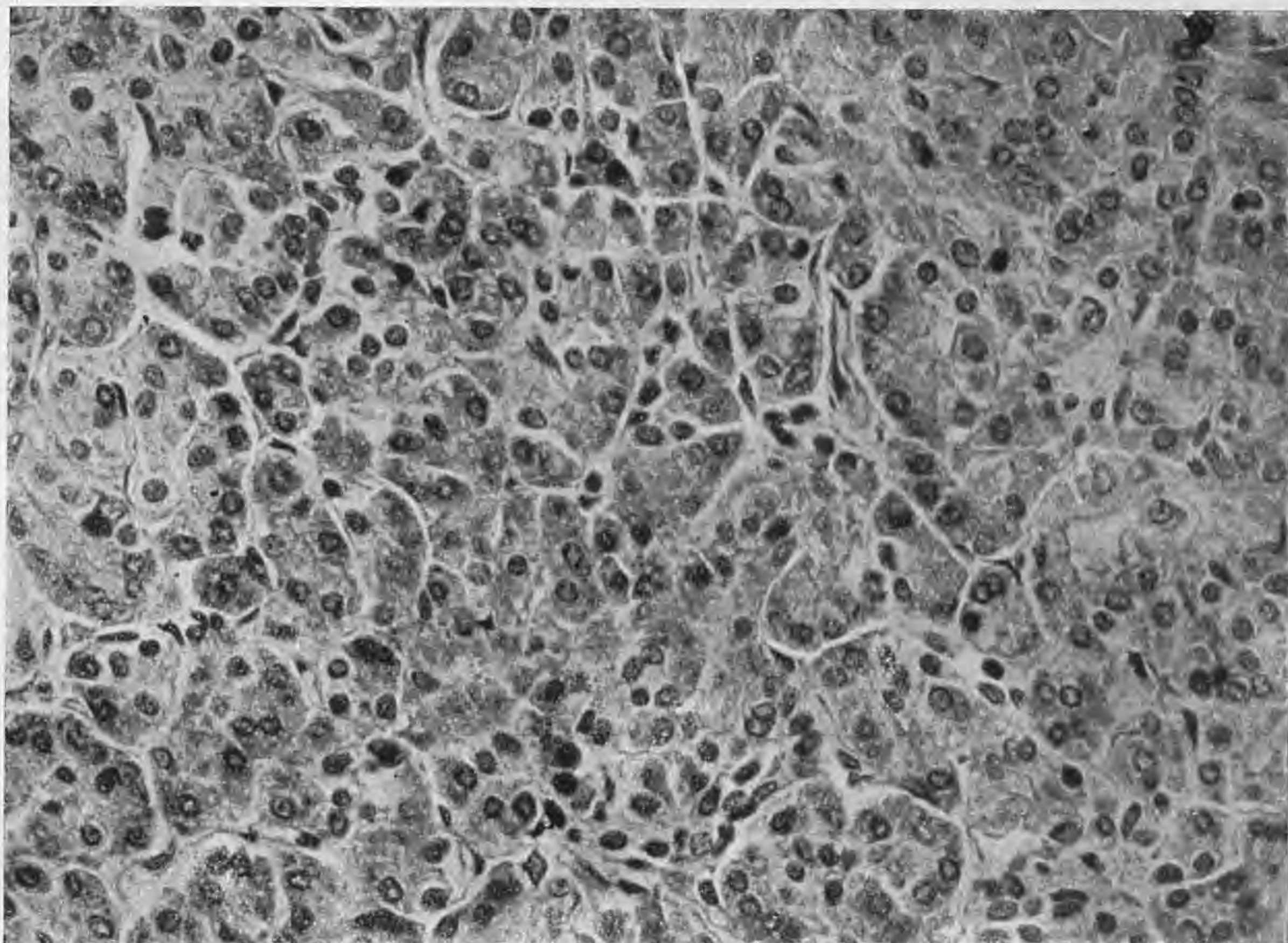



FIG. 2. — Varia disposizione degli acini del pancreas, con spiccata evidenza degli endoteli dei capillari interposti. Koristka, Oc. 6 Comp. Obb. 5.

atrofici e con lume appena distinguibile. A carico delle sezioni dei tubi maggiori, si riscontra infine la presenza di introflessioni dell'epitelio verso i lumi, a guisa di formazioni pseudo-papillari.

Insieme ai fatti di sclerosi, per quanto limitati, riscontrati nel parenchima, si notano segni di edema interstiziale più o meno rilevante, sulla sezione del viscere. Così i lobuli pancreatici, come i singoli acini, appaiono distanziati tra loro più che di norma e in molti tratti corrispondentemente rimpiccoliti. In altri invece si nota come un rilassamento degli epiteli acinosi specie alla periferia. La espressione di uno stato di edema è particolarmente manifesta in molte isole di Langherans, dove gli elementi cellulari appaiono dissociati tra loro, talvolta separati da spazi apparentemente vuoti, tal'altra separati da una sostanza granulosa acidofila interposta ad essi.

Passando a considerare le condizioni anatomiche in proprio del parenchima secernente, si può constatare una varia grandezza degli acini secer-

nenti e corrispondentemente degli epiteli costitutivi. È manifesta la esistenza di acini piccoli con elementi epiteliali che non dimostrano più la forma di sezione piramidale propria degli acini di sviluppo ordinario, ma piuttosto quella di un epitelio cubico basso attorno a un lume, spesso virtuale. Tra gli acini spicca sempre assai manifesta, una netta tingibilità degli endoteli dei capillari interposti, i cui nuclei piccoli, ovalari, disegnano sempre il contorno acinoso, anche nelle zone ove la struttura apparirebbe meno manifesta per la condizione di ipoplasia su accennata (v. fig. 2). Accanto agli acini descritti altri se ne riscontrano invece di una maggiore evidenza, per una maggiore tingibilità del citoplasma che assume un colorito roseo-violaceo come per una più spiccata basofilia in confronto della norma; e per un diverso aspetto dei nuclei per lo più aumentati di volume talora deformati e con una

FIG. 3. — Isola di Langherans con elementi dissociati per edema e per la presenza di granuli acidofili interposti. Koristka, Oc. 4 Comp. Obb. 5.

più intensa colorazione; (probabilmente espressione di circoscritti tentativi di rigenerazione del parenchima).

Si notano anche dei tubuli acinosi con ineguale conservazione dell'epitelio sulla sezione dello stesso acino, e talora con la interposizione di elementi con citoplasma acidofilo, certamente corrispondenti a quelli già notati dal Weichselbaum come epiteli acidofili; altri pertanto rilevabili per uno stato atrofico manifesto, in mezzo agli epiteli conservati. In alcuni tratti gli elementi acidofili cennati trovansi raccolti in maggior numero, quasi a conferire un particolare carattere alle aree corrispondenti.

Per quanto riguarda le isole del Langherans, pure risultando in complesso meglio conservate, anche per esse si manifesta una condizione alterativa in rapporto all'edema, che in talune ne dissocia gli elementi (v. fig. 3), come è stato già descritto, mentre in altre isole, spicca una diversa grandezza

dei nuclei fino a nuclei molto voluminosi e intensamente colorati. La grandezza delle isole « in toto » è anche variabile, e per alcune di esse l'aspetto gigantesco deriva certamente dalla fusione di isolotti contigui (v. fig. 4).

Nel parenchima si nota pure aumento del tessuto areolare adiposo in punti circoscritti.

Portando l'osservazione sopra sezioni allestite al congelatore e colorate con l'ordinario metodo del Sudan III, è manifesta una condizione di infiltrazione di goccioline adipose in alcune cellule degli epiteli acinosi, con distribuzione affatto irregolare, saltuario, e per alcuni elementi di grado spiccato,

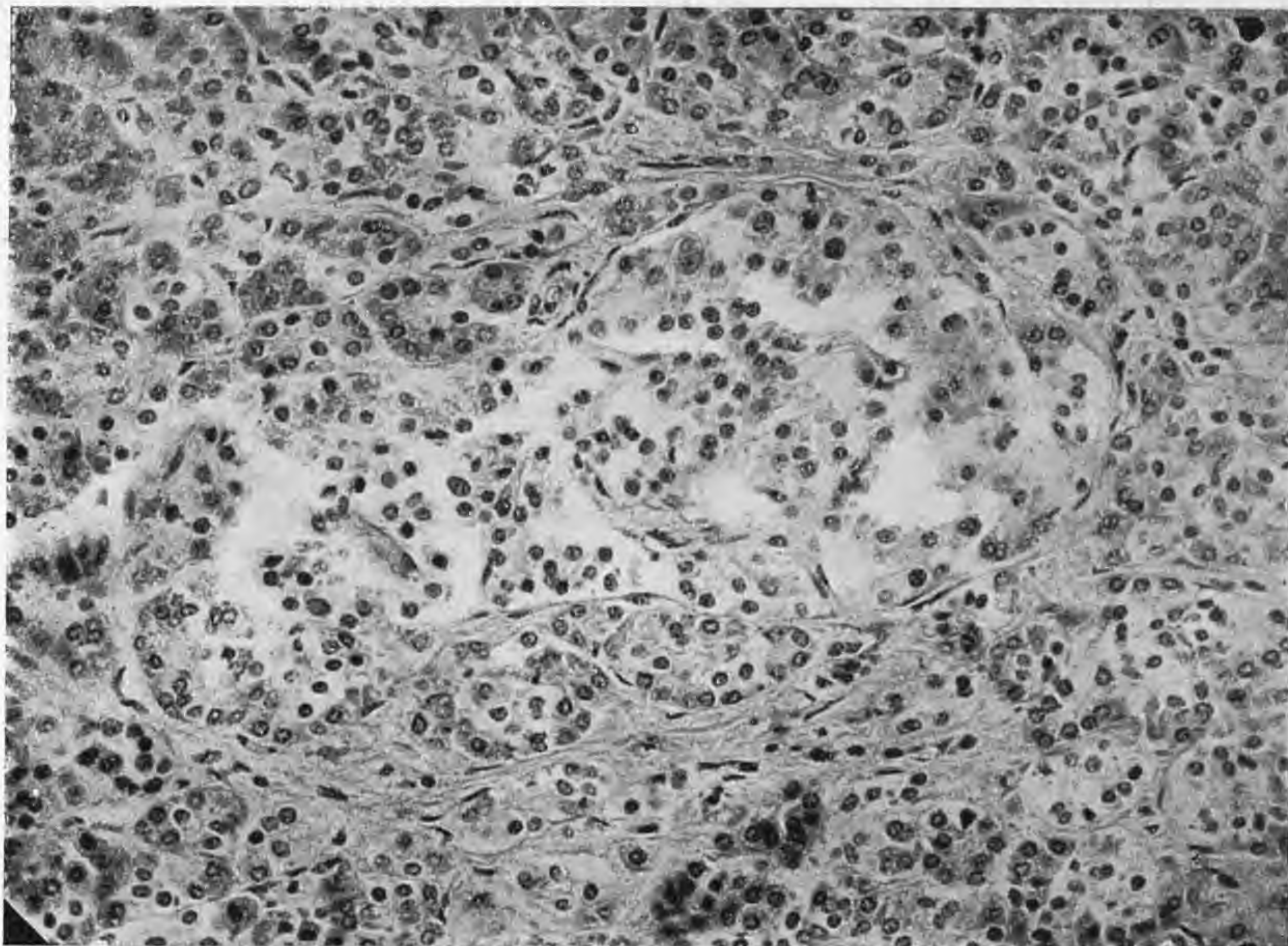



Fig. 4. — Isola di Langherans gigantesca, con epiteli del tipo esocrino compresi nella capsula. Modica sclerosi peri-insulare in un tratto della periferia dell'isolotto. Koristka, Oc. 4 Comp. Obb. 5.

confluendo le goccioline minute in goccioline voluminose che occupano quasi tutto il citoplasma. Quando il reperto è più circoscritto, le goccioline di grasso hanno manifestamente una sede perinucleare. Negli elementi delle isole del Langherans, la presenza di goccioline di grasso è molto più scarsa e in forma di goccie più minute. Infine si nota una adiposi concernente elementi connettivali degli interstizi.

A carico dei setti interlobulari le colorazioni dei grassi, compresa quella del bleu Nilo, dimostrano la presenza di lobuli adiposi di costituzione chimica differente; infatti alcuni lobuli di grasso si colorano in rosa, altri manifestamente in bleu, cioè corrispondendo in parte ai grassi neutri e in parte ad acidi grassi (secondo Lorrain Smith).

I vasi sanguigni non dimostrano alterazioni delle loro pareti: i capillari sono ripieni di sangue.

Se dai reperti rilevati a carico del pancreas in questione si debba stabilire quale appaia l'alterazione principale in essi riscontrata, può dirsi che colpisca

essenzialmente una condizione di ineguale sviluppo del parenchima secernente, ove abbiamo riscontrato — accanto all'architettura ordinaria — la presenza di aree con aspetto di ipoplasia del tessuto esocrino. Si rileva anche la presenza di figure che per il loro ordinamento e per i caratteri degli elementi cellulari possono venire interpretate come di formazioni rigenerative del tessuto. Migliore appare la conservazione delle isole di Langherans, sebbene anche in esse la disposizione degli elementi risulta talvolta come dissociata dalla presenza di un materiale interposto con aspetto di una sostanza granulosa acidofila. È da rilevare anche la diversa grandezza degli elementi delle isole, taluni fino a presentare nuclei molto voluminosi in confronto della norma. Si riscontra pure la esistenza di figure che sembrano denotare di un passaggio del tessuto esocrino nell'endocrino, come quelle nelle quali cellule a sezione piramidale, dai protoplasma colorito in violaceo, e con nucleo rotondo vescicoloso (che le fanno assomigliare a cellule degli acini secernenti) sono comprese manifestamente all'interno della sottile capsula che delimita la isola di Langherans.

La condizione di edema, che forse risulta specialmente manifesta nelle isole, si rinviene pertanto, a tratti, anche nel tessuto acinoso secernente; così pure il parenchima dimostra, con disposizione saltuaria, una condizione di sclerosi per altro molto limitata, e che sembra prendere origine dal connettivo aumentato che circonda i dotti escretori o da quello nel quale sono scavati i vasi interlobulari. Nel pancreas N. 1 abbiamo pure rilevato la presenza di formazioni a carattere nettamente sclerotico, comprendente cumuli di elementi cellulari negli alveoli scavati nel connettivo; la formazione ha nell'insieme la figura di un lobulo pancreatico, ridotto di volume, isolato, alla periferia del parenchima ben conservato, con il quale assume rapporti di contiguità.

Trattasi di un'isola cirrotica di tessuto pancreatico, alla periferia del viscere.

Non è agevole dare una interpretazione dei reperti rilevati, conoscendo quanto multiforme sia il riscontro nelle diverse condizioni costituzionali e morbose, e, tra queste, anche nel diabete. Tenendo conto anche del peso del viscere, di 65 gr. nel primo caso (e di 50 nel secondo), apparirebbe una diminuzione in confronto della norma; pertanto è da rilevare come sia nota la variabilità del peso normale del viscere, alla quale hanno portato conferma le estese osservazioni di Rössle. Questo Autore fece numerosi rilievi comparativi sul peso del pancreas, del fegato e del cuore, così nella popolazione civile, come in quella militare durante la grande guerra.

Secondo un risultato medio la cifra raggiungerebbe il valore di 90-100 gr.; ma più ancora appare costante un *rapporto* del peso del pancreas con quello del fegato, che, riportati sopra una grafica, dimostra la quasi coincidenza delle curve proporzionali. Forse nelle nostre osservazioni è da tenere specialmente conto di una discordanza delle cifre in questo rapporto, talchè realmente si dimostrerebbe diminuito il peso del pancreas in proporzione di quello del fegato.

La condizione di nutrizione generale buona nei due soggetti, non essendo la malattia in fase avanzata, avvalorerebbe il significato delle cifre rilevate. È noto, anche per risultati sperimentali, come il pancreas, nel suo peso e nel suo sviluppo, risenta delle condizioni di particolari stimoli, probabilmente di tipo ormonale, e delle condizioni di nutrizione generale. Così il

Glaser della Scuola del Romeis, potè rilevare che la somministrazione di tiroxina associata a una insufficiente nutrizione, determinava diminuzione del peso del pancreas; mentre questo è in aumento quando alla somministrazione di piccole dosi di tiroxina si associ una nutrizione sufficiente. Il Gruber osserva come tali esperienze fornissero la opportunità di studiare quadri morfologici nel pancreas, adatti a contribuire alla soluzione della teoria del « balancement » di Laguesse.

Pure non avendo estese le ricerche in questa direttiva si può affermare che alcune immagini riscontrate nella presente osservazione, indurrebbero ad ammettere la possibilità di trasformazione del tessuto esocrino nell'endocrino, come d'altronde venne altre volte riconosciuto in condizioni patologiche, e dimostrato possibile anche da indagini a schietto indirizzo anatomico (cfr. Schaffer).

Concludendo, i reperti rilevati sembrano deporre in favore di una condizione, probabilmente costitutiva, di non armonico sviluppo del pancreas nelle sue varie sezioni, e di una condizione, in parte ancora riconoscibile, di edema ed in parte di sclerosi, circoscritte nella compagine dei lobuli, o d'intere isole alla periferia del viscere. Tale aspetto sclerotico, bene manifesto, dissociato da qualsiasi elemento che possa dimostrare uno stato flogistico in atto nel viscere, prospetta la possibilità di rapporti con la condizione di edema preesistente come in effetti trovasi ancora in atto.

Tale concetto troverebbe corrispondenza nelle considerazioni ampiamente svolte dal Rössle intorno ai rapporti fra sclerosi ed edema reperibili in svariate contingenze, e particolarmente segnalate in organi a secrezione interna senza che preesistessero segni di flogosi. Con ciò non s'intende escludere anche la possibilità di una sclerosi evolutiva in un determinato distretto ghiandolare, rapportabile ad una condizione inerente allo sviluppo organogenetico della ghiandola pancreatica, forse anche per la labilità dei suoi elementi costitutivi.

Una condizione d'ipoplasia o forse piuttosto di disarmonico sviluppo del pancreas è evidente che possa rappresentare una debilità del tessuto di fronte a noxae sconosciute con esito di più facili lesioni degenerative e necrobiotiche dell'epitelio secernente, in forma anche parcellare, e di fatti di sclerosi che solo in qualche tratto assumerebbero una particolare intensità.

*
* *

Ben diverso apparisce il *reperto istologico nel secondo caso* esaminato. Anche qui i preparati allestiti con Sudan III dimostrano la presenza di minute gocciole di grasso disseminate in tutta la ghiandola, con maggior diffusione anzi in paragone al reperto di lipoidosi segnalato nel primo.

Però, a differenza di questo, le comuni colorazioni dimostrano un aspetto dei nuclei e del protoplasma se non omogeneo poco differenziato. Sono ancora riconoscibili il protoplasma ed il nucleo soltanto per quanto riguarda la forma ed il volume, non per quanto riguarda la costituzione morfologica. Così pure non sono riconoscibili i limiti fra i singoli elementi acinosi, insulari ed escretori, e neppure il rapporto nucleo-citoplasmatico, perchè è modificata la capacità da parte della cromatina nucleare e dei granuli protoplasmatici di assumere elettivamente il colore basico della ematossilina ed il colore acido dell'eosina. Ne consegue pertanto una colorazione diffusa tendente al marrone dovuta ad una basofilia indeterminata reperibile in tutta la ghiandola con eguale costanza.

L'aspetto descritto non permette di trarre alcuna conclusione sulla significazione delle gocciole adipose distribuite in tutta la ghiandola e scarsamente nell'interstizio, poichè si prospetta la possibilità di processi autolitici in atto, che abbiano modificato la colorabilità delle cellule, concorrendo altresì a rendere manifesta la lipofanerosi la quale avrebbe identica origine.

Ma se per questo riguardo devo astenermi dal dedurre alcuna conclusione, esistono d'altra parte delle lesioni del pancreas non equivocabili e bene definite per estensione, disposizione e significato.

Intendo accennare all'aumento del connettivo e del tessuto reticolare quali appariscono rispettivamente nelle colorazioni col metodo di Mallory e col metodo di Bielschowsky.

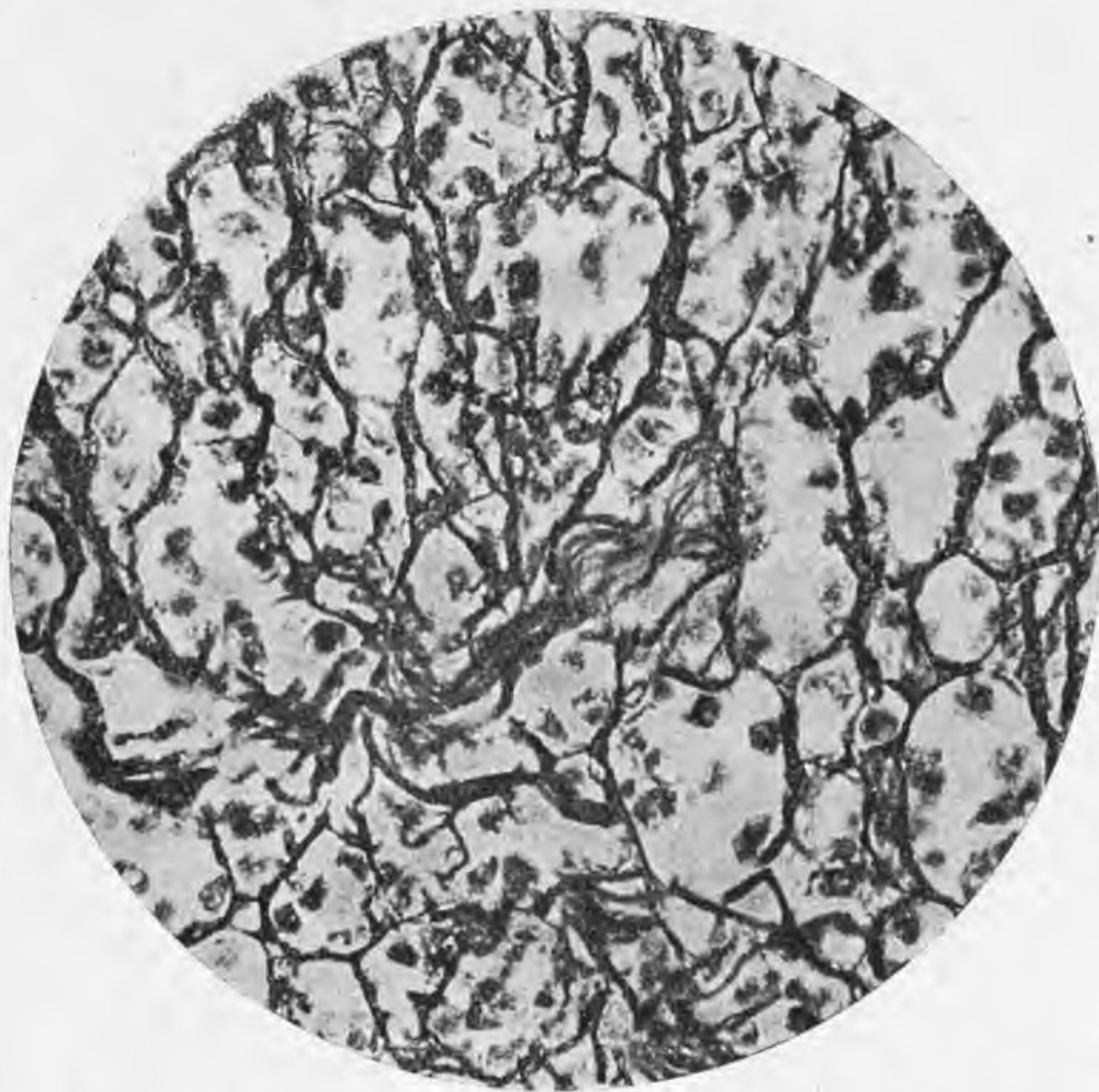



FIG. 5. — Notevole sviluppo delle fibre reticolari argentofile del pancreas, anche più accentuato in punti circoscritti (caso II). Koristka, c. 5 Comp. Obb. 5.

Con il metodo di Mallory si apprezza un aumento del connettivo, discreto nella compagine della ghiandola, ma più evidente in confronto dei dotti ghiandolari. In questi — specialmente quando raggiungono un calibro abbastanza notevole — la proliferazione del connettivo risalta con la maggiore chiarezza per la presenza di delicate fibrille ondulate, con decorso regolare che circondano e a volte intersecano le pareti del condotto escretore.

Anche i preparati col Bielschowsky (v. fig. 5) offrono immagini degne di rilievo non solamente perchè emerge chiaramente la buona conservazione del reticolo nell'interstizio e nel tessuto acinoso, ma perchè rivelano l'aumento assoluto di fibre argentofile in punti circoscritti intra-acinosi e periacinosi, ed anche nello spessore stesso dei condotti secernenti.

Nei preparati fino ad ora allestiti con prelevamento in punti diversi della ghiandola non sono riuscito a vedere processi infiammatori in atto, nè a carico dell'interstizio, nè a carico dei condotti.

Volendo svolgere qualche considerazione circa le modificazioni strutturali, riscontrate nel secondo caso, anzitutto si deve osservare come siano bene differenti da quelle descritte nel primo. A prescindere della presenza di processi autolitici in atto — forse resi più manifesti da cause occasionali e inter-

correnti, per quanto macroscopicamente non dimostrabili — quì la lesione fondamentale è rappresentata da un processo sclerotico, qualunque ne sia la origine ed il significato patogenetico, che ha raggiunto la sua maggiore espressione nelle vie di escrezione maggiori, pure essendo rappresentata da focolai circoscritti, nel tessuto interstiziale, anche in sede diversa da dove si rileva l'aumento delle fibre argentofile.

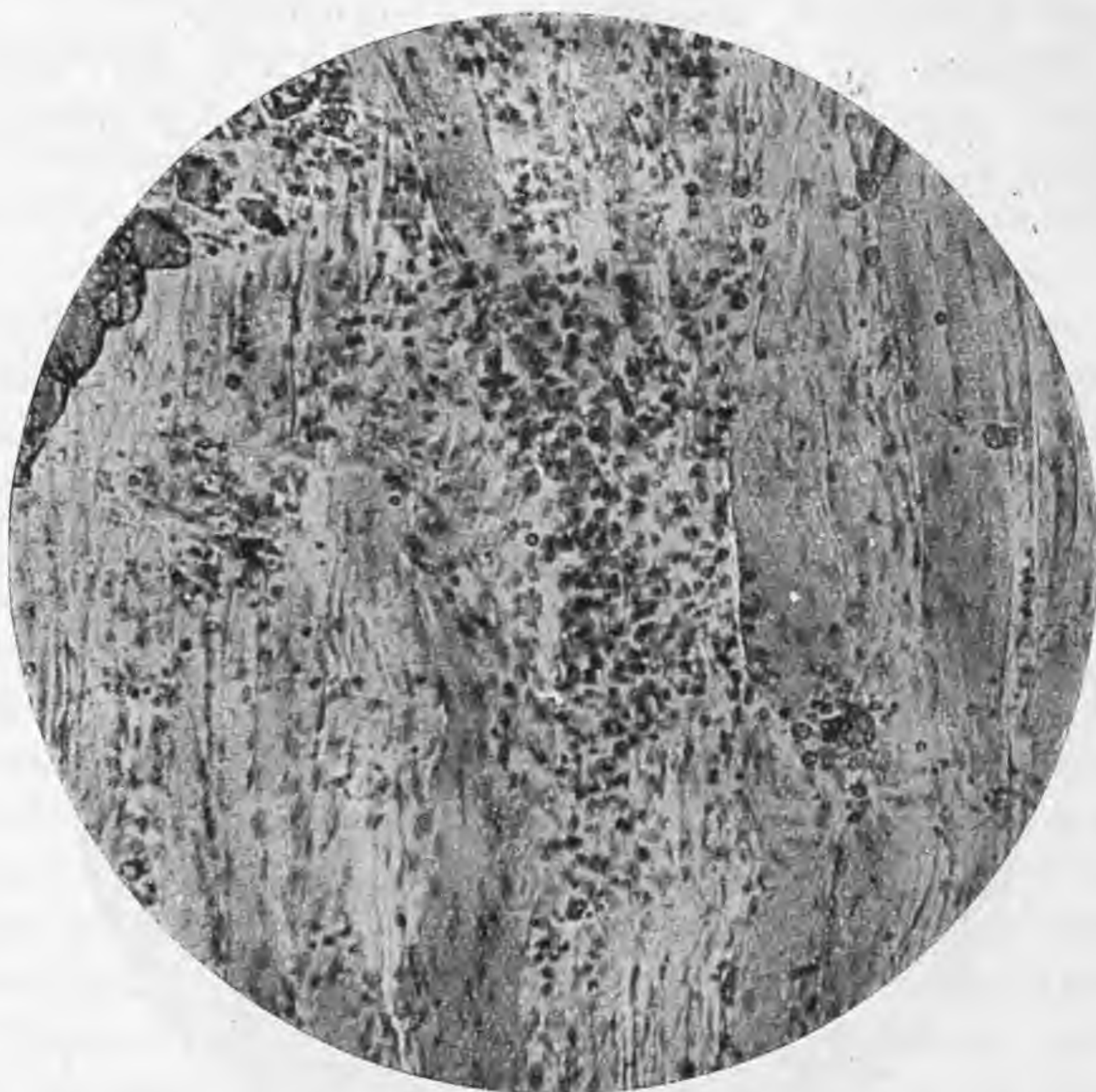



FIG. 6. — Diaframma (pilastro posteriore). Distruzione delle fibre muscolari e infiltrati interstiziali. Koristka, Oc. 4 Comp. Obb. 4.

A guisa di completamento di osservazione rilevata ricordiamo anche una condizione di assottigliamento della parete del duodeno nel caso primo, che però istologicamente non ha dimostrato particolari reperti, mentre nel secondo caso un analogo prelevamento dimostra fatti di miolisi a carico di una delle tonache muscolari (l'esterna) del viscere.

Su tali reperti si tornerà nel lavoro in extenso.

A carico dei muscoli addominali nei due casi fu riscontrata una estesa alterazione, in parte con sostituzione delle fibre muscolari con tessuto adiposo, ed in parte con aspetti di atrofia, di distruzione o di omogeneizzazione delle fibre muscolari.

Pertanto crediamo di segnalare sopratutto un reperto di singolare gravezza, ed interessante anche per la sede, non molto studiata, e cioè i pilastri posteriori del diaframma. Questi nel secondo caso — indipendentemente da eventuali localizzazioni tubercolari (come è noto quasi inesistenti nei muscoli) e che anche qui non trovavano alcuna espressione — si dimostrarono preda di gravissime alterazioni delle fibre muscolari (v. fig. 6), in parte estesamente frammentate, in parte atrofiche con aspetto di omogeneizzazione o di tubi vuoti di contenuto, disegnati nel loro percorso soltanto da nuclei del sarcolemma. Alcune fibre dimostrarono una singolare disposizione come con-

voluta, a spire ravvicinate, con distruzione del sarcoplasma e delle fibrille in un ammasso omogeneo, scarsamente colorabile con l'ematossilina-eosina.

Nei preparati allestiti per congelazione, e con il metodo del Sudan III, spiccava la varia partecipazione delle fibre alla degenerazione grassa; le goccioline erano asseriate, secondo la striatura trasversale e longitudinale della fibrocellula muscolare; si dimostravano variamente voluminose e variamente numerose in fibre contigue. In molte fibre non si poteva rilevare presenza di sostanze grasse e propriamente ciò accadeva dove l'aspetto della fibra era del tutto omogeneizzato.

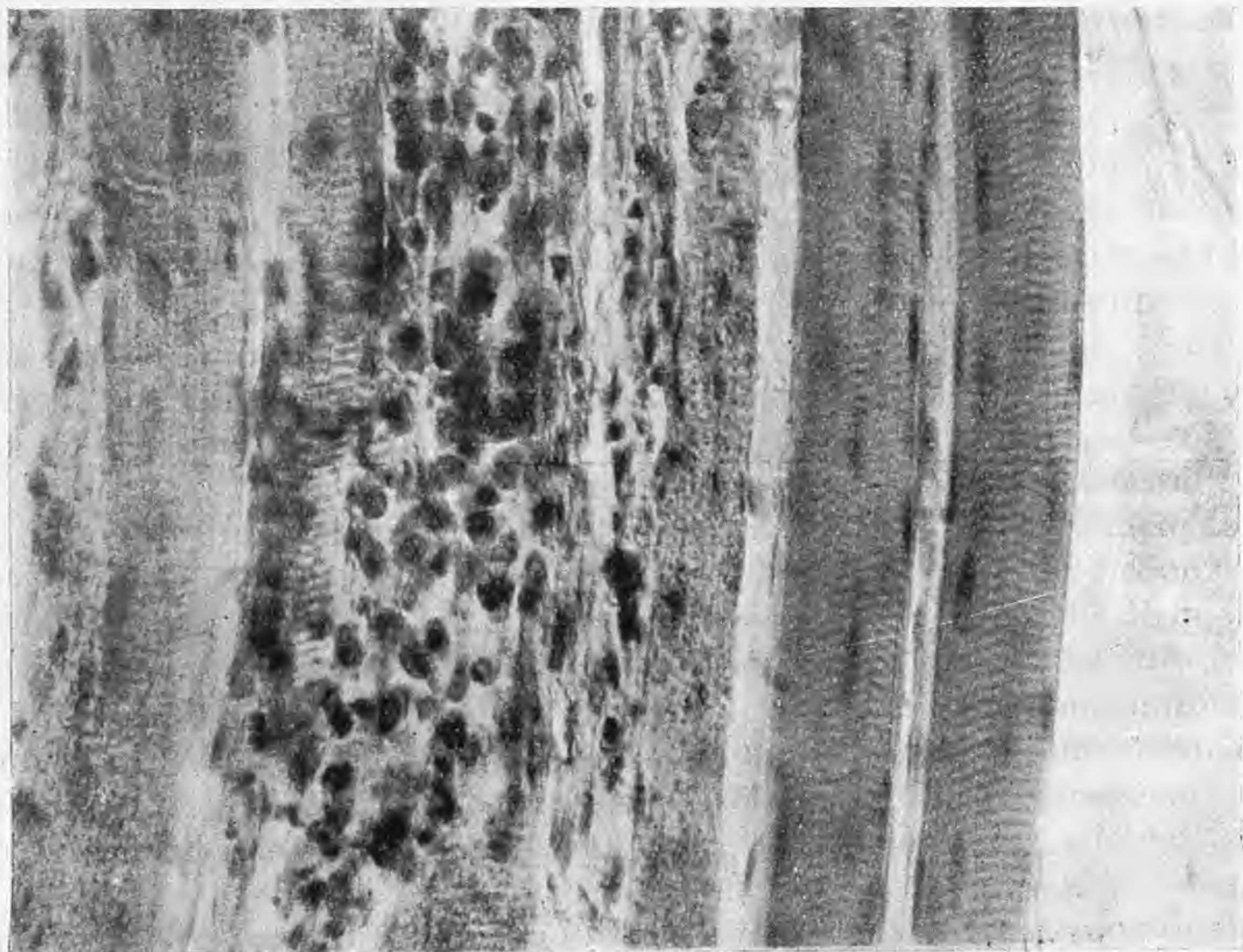



FIG. 7. — Diaframma (pilastro posteriore) con fibre in parte conservate; estesa degenerazione grassa di molte fibre; infiltrati interstiziali a carattere istiocitario. Koristka, Oc. 6 Comp. Obb. 6.

Interessantissime le lesioni dell'interstizio, dimostrandosi questo, sede di estesi infiltrati cellulari di varia costituzione; alcuni di essi prevalentemente linfocitari, altri con cellule dal protoplasma ampio, dai contorni netti e dal nucleo voluminoso, a carattere istiocitario (v. fig. 7). A questi elementi si frammischiavano altri nuclei, più piccoli ed irregolari di forma, e più intensamente colorati, alcuni appartenenti ai leucociti polinucleati, altri non bene identificabili. I vasi sanguigni non dimostrarono alterazioni degne di nota. Nei preparati con Sudan, alcuni tralci di vasi capillari erano messi in evidenza — nel loro decorso e andamento caratteristico — come da una iniezione di sostanza grassa, per cui risultavano come tronchicini omogenei di colorito rosso arancione.

Ci è sembrato che insieme alla intensità del reperto dovesse meritare un particolare rilievo la sua localizzazione, corrispondente ad una di quelle sezioni muscolari di fasci ad azione prevalentemente statica, dove, le recenti ricerche, nel capitolo della miopatia cronica progressiva, dimostrano più lesa la funzionalità e il metabolismo della fibra stessa.

*
* *

I reperti segnalati a carico del pancreas, di alcuni fasci muscolari meno esplorati e di alcuni territori di muscolatura liscia, vogliono soltanto indicare un contributo alla osservazione obbiettiva nell'indagine di una condizione morbosa probabilmente complessa per l'intrecciarsi di fattori ereditari e individuali, quali quelli di malattie, sistemiche e a carattere spesso familiare. come la miopatia cronica progressiva primitiva, riservando — come si è detto — ogni discussione ed ogni interpretazione di ordine patogenetico ad uno studio completo di carattere anatomo-clinico che permetta la valutazione esatta e la critica dei singoli reperti clinici ed anatomo-patologici.

RIASSUNTO.

La presente nota segnala in forma preventiva alcuni reperti istologici in due casi di atrofia muscolare progressiva nei quali in clinica si erano notati disturbi funzionali del pancreas. Ricordato come anche in altri numerosi casi di atrofia muscolare sieno state messe in evidenza lesioni funzionali costanti e gravi nei riguardi della secrezione esterna, variabili di frequenza e di intensità nei riguardi di quella interna, pure riservando ogni deduzione fisiopatologica allo studio completo, è richiamata la attenzione sulla circostanza che nei due casi esistevano alterazioni istologiche di diverso tipo e significato.

Nel primo furono descritte alterazioni morfologiche degli acini, le quali accennano ad uno stato di ipoevolutismo, ed inoltre fatti di sclerosi circoscritta, e di edema negli acini e nelle isole di Langherans. Mancando ogni segno di flogosi è prospettata la possibilità che la sclerosi non indichi un esito di infiammazione ma abbia carattere sostitutivo a processi degenerativi stabilitisi nel tessuto acinoso, oppure sia collegata alla dimostrata condizione di edema, nel senso indicato da Rössle per alcune sclerosi lente che si determinano talvolta specialmente in ghiandole a secrezione interna. Nel secondo caso invece esisteva diffuso aumento del connettivo in un pancreas con evidenti fenomeni autolitici, e notevole sviluppo delle fibre argentofile, più intenso in corrispondenza dei dotti escretori di maggiore calibro.

La diversità del tipo e della estensione delle alterazioni impone delle riserve circa il loro valore e la loro importanza, che le ulteriori ricerche in corso, ed eventualmente la osservazione di nuovi casi, potranno meglio precisare ed estendere.

APPUNTI BIBLIOGRAFICI.

ALBRECHT. *Pathologie der Bauchspeicheldrüse*. Ergb. Path., 15, II, 1912.

ALPERN und BESUGLOW. *Beobachtungen über di Hyperfunktion des Inselapparates der Bauchspeicheldrüse. Experimentelle Untersuchungen*. Klin. Wschr. 1928, pag. 586.

D'AMATO. *Il pancreas nella cirrosi volgare del fegato*. Riforma medica, 1903, n. 36-37.

CESARIS-DEMEL A. *Di un adenoma acinoso del pancreas con pancreatite indurativa di origine sifilitica*. Arch. Scienze Mediche, vol. 19, 1895, pag. 225.

DE ORCHI. *Osservazioni cliniche su 12 nuovi casi di distrofia muscolare progressiva*. Acc. Med. di Roma, 1936.

GLASER M. *Tyroxinversuche an weisen Mäusen*. Z. Anat., 80, 1926.

ID. *Ueber die Veränderung im Pankreas der weissen Maus nach Tyroxininjectionen*. Arch. Entw. Mechan., 107, 1926.

HEIBERG. *Die Krankheiten des Pankreas*. Bergmann, Wiesbaden, 1914.

HERXHEIMER G. *Zur Pathologie des Pankreas*. Verh. dtsch. path. Ges., 13, 1909.

KNOBLAUCH A. *Das Wesen der Myasthenie und die Bedeutung der « hellen » Muskelfasern für die menschliche Pathologie*. Frkf. Zschr. f. Pathol., 2, 1909, p. 57.

KNOLL. *Ueber helle und trübe, weisse und rote quergestreifte Muskulatur.* Sitzber. d. math.-naturwissensch. Kl. d. K. Akademie d. Wissenschaften, Wien, 98, 1889, Abt. III, pag. 456.

ID. *Zur Lehre von den Struktur und Zukungsverschiedenheiten der Muskelfasern.* Ibid., 101, 1892, Abt. III, pag. 481.

KNOLL und HAUER. *Ueber das Verhalten der protoplasmaarmen und protoplasmareichen quergestreiften Muskulatur unter pathologischen Verhältnissen.* Ibid., 101, 1892, Abt. III, pag. 315.

LAGUESSE. *Sur l'évolution des ilôts endocrines dans le pancréas de l'homme adulte.* Arch. d'Anat. micr., 11, 1909.

LINK. *Beitrag zur Kenntnis der Myastenia gravis mit Befund von Zellherden in zahlreichen Muskeln.* Deut. Zschr. f. Nervenheilk., 1903, pag. 114.

MELDOLESI GINO. *La miopatia cronica progressiva.* Roma, 1935. Ed M. Pozzi.

ID. *Sulla terapia dell'atrofia muscolare progressiva.* Policl., Sez. Pratica, 1936.

MURRI. *Sopra un caso di malattia di Erb.* Policlinico, Sez. Med., 2, 1895.

NAKAMURA. *Untersuchungen über das Pankreas bei Föten, Neugeborenen, Kindern und in Pubertätsalter.* Virch. Arch., 253, 1924

RÖSSLE. *Bedeutung und Ergebnisse der Kriegspathologie.* Jber. f. ärztl. Fortbild., H. 1, 1919.

ID. *Beiträge zur Kenntnis der gesunden und der Kranken Bauchspeicheldrüse.* Beitr. path. Anat., 69, 1921, pag. 163.

SCHAFFER. *Beiträge zur Histologie und Histogenese der quergestreiften Muskelfasern des Menschen und einiger Wirbeltiere.* Sitzber. d. math.-naturwissensch. Kl. d. K. Akademie der Wissenschaften, Wien, 102, 1893, Abt. III, pag. 7.

SEYFARTH. *Neue Beiträge zur Kenntnis der Langheransschen Inseln im menschlichen Pankreas.* Jena, 1920.

WEICHSELBAUM. *Ueber die Veränderungen des Pankreas bei Diabetes.* Sitzungsber. Akad. Wiss. Wien, Math.-naturwiss. Kl., 1910.

WEICHSELBAUM u. STANGL. *Zur Kenntnis der feineren Veränderungen des Pankreas bei Diabetes mellitus.* Wien. Klin. Wschr., 1901, n. 41.

ID., ID. *Weitere histologische Untersuchungen des Pankreas bei Diabetes mellitus.* Ibid., 1902. n. 38.

II.

ISTITUTO DI CLINICA MEDICA DELLA R. UNIVERSITÀ DI MILANO

Direttore: Prof. L. ZOJA.

Ricerche sulle modificazioni della glicemia in seguito ad iniezione di insulina e contemporanea introduzione di glucosio.

NOTA II. — Negli stati di ipertiroidismo.

Dott. PAOLO LEVI, assistente.

In una nota precedente avevo esposto i risultati delle indagini compiute su soggetti normali, confermando in linea di massima le ricerche già svolte da Postranecky nello stesso campo. Avevo associato, inoltre, alla prova dell'iniezione di insulina con somministrazione di glucosio contemporanea e ripetuta, la prova da sola insulina e quella da solo glucosio sominístrato due volte. Ero giunto così alla constatazione che nel soggetto normale la curva glicemica da glucosio non risente dell'iniezione di insulina; l'organismo normale reagisce dopo iniezione di insulina e somministrazione di glu-

cosio come se l'iniezione d'insulina non gli fosse stata fatta. In ciò sta la grande differenza di comportamento dei diabetici, nei quali l'influenza dell'insulina si fa sentire e tanto maggiormente, quanto più grave è il caso considerato. Di qui tutta l'importanza della ricerca nel diabetico, a scopo prognostico, oltre che diagnostico, in quanto migliorando la malattia fondamentale, anche la risposta alla prova glucosio-insulina si avvicina al normale.

Mi è sembrato che non sarebbe stato privo di interesse osservare i risultati della stessa esperienza nel campo dell'ipertiroidismo, forma nella quale, com'è noto, la glicemia può raggiungere alti livelli e talora può aversi glicosuria. Che questo particolare modo di comportarsi dei soggetti affetti da ipertiroidismo sia da imputarsi nella maggioranza dei casi piuttosto ad alterazioni nell'equilibrio glicoregolatore e non ad alterato metabolismo dei carboidrati, pare probabile, almeno anche secondo le esperienze recentemente svolte in Clinica (Gerbi).

È noto che nell'ipertiroidismo, e ciò per esperienza di moltissimi AA., non si abbia una curva glicemica tipica come nel diabete, bensì, dopo ingestione di glucosio, si può in genere riconoscere una rapida salita glicemica, che ha il suo massimo circa dopo un'ora; poi la curva rapidamente discende, così che alla 3ª ora spesso si osservano valori di glicemia più bassi che a digiuno. Solo in una piccola percentuale di casi la glicemia continua a salire e la curva si avvicina di più a quella dei diabetici per il fatto del continuo mantenersi su alti valori di glicemia.

In complesso, e l'afferma anche il mio Maestro nel trattato di Medicina Interna del Ceconi, il comportamento della glicemia non è costante; e accanto a casi con iperglicemia e glicosuria, che si comporta come glicosuria a soglia bassa a somiglianza del diabete normoglicemico, altri vi sono con iperglicemia senza glicosuria o con glicosuria a soglia renale alta o infine casi che si atteggiano come i diabetici normoglicemici puri (Zoja).

Una curva glicemica da glucosio che, come accade nella maggioranza dei soggetti affetti da ipertiroidismo, rapidamente sale ad alti valori e rapidamente discende, non deve portare necessariamente ad ammettere un disturbo del metabolismo dei carboidrati, come nel diabete. Hatlehol è di questo parere e le esperienze già citate del Gerbi nella nostra Clinica costituiscono una evidente conferma. Le cadute ipoglicemiche che si osservano in tali soggetti sono persino maggiori di quelle che si constatano nei normali, a conferma che gli individui affetti da ipertiroidismo metabolizzano meglio dei sani il glucosio.

Per queste considerazioni che portano a trattare di problemi che hanno attinenza coi diabetici, mi è sembrato che lo studio della glicemia eseguito secondo il nuovo metodo avrebbe potuto riuscire interessante nel campo dell'ipertiroidismo.

Ho eseguito la prova dell'iniezione di insulina con ingestione contemporanea e successiva di glucosio su cinque soggetti, e la prova da sola insulina in quattro individui. Motivo di questo limitato numero di ricerche è stato — a parte la concordanza dei dati che rendeva superfluo il continuare la prova — anche e sopratutto l'enorme frequenza di comparsa di disturbi di una certa gravità che molte volte, specie dopo sola insulina, ci ha obbligati a sospendere la prova. I disturbi sono consistiti in tremori, sudori, ver-

tigini, cefalee, sino ad uno stato di semi-incoscienza, molto pericoloso. In qualche soggetto ho compiuto anche la ricerca con la somministrazione doppia di glucosio.

Si tratta di 7 soggetti affetti da ipertiroidismo. Ritengo superfluo riferire i dati anamnestici; per ciascun caso ho segnato il valore del ricambio basale. Per la tecnica, ho seguito i dettami di Postranecky, come ho già espresso nella precedente nota.

Caso I. — L. Angela, di a. 59. Metabolismo basale + 54 %.

a) Glicemia a digiuno 1; si iniettano 20 U. di insulina e si somministrano 20 gr. di glucosio. Dopo 30': 1,59; dopo 45': 1,61; dopo un'ora e mezzo 1. Si somministrano 20 gr. di glucosio; dopo due ore 0,83, dopo tre ore 0,91; dopo quattro ore 1,03. Alla seconda ora, lievi disturbi. Assenza di glicosuria.

b) Glicemia a digiuno 1,12. Si iniettano 20 U. di insulina. Dopo 30' 0,83; dopo 45' 0,71; dopo un'ora e mezzo 0,49. Si sospende la prova per comparsa di gravi disturbi (tremori, cefalea, sudori, ecc.). Abbassamento glicemico totale 0,63, percentuale 57.

Caso II. — S. Teresina, di a 27. Metabolismo basale + 20 %.

a) Glicemia a digiuno 1,02. Si iniettano 20 U. di insulina e si somministrano 20 gr. di glucosio, dopo 30' 1,80, dopo 45' 1,91; dopo un'ora e mezza 1,10. Si somministrano 20 gr. di glucosio; dopo due ore 1,60, dopo tre ore 1,22; dopo 4 ore 1,09. Assenza di glucosio nelle urine.

Caso III. — G. Lorenzina, di a. 23. Metabolismo basale + 22 %.

a) Glicemia a digiuno 1; si iniettano 20 U. di insulina e si somministrano gr. 20 di glucosio; dopo 30' 2,03; dopo 45' 1,40; dopo un'ora e mezza 0.96. Si somministrano gr. 20 di glucosio; dopo due ore 1,38; dopo tre ore 1,29; dopo quattro ore 1,39. Assenza di glucosio nelle urine.

b) Glicemia a digiuno 1,22. Si iniettano 20 U. di insulina, dopo 30' 1; dopo 45' 0,96; dopo un'ora e mezzo 0,79: dopo due ore 0,53; dopo tre ore 1,03; dopo 4 ore 1,10. Abbassamento glicemico totale 0,69, percentuale 57.

c) Glicemia a digiuno 1,19; si somministrano 20 gr. di glucosio; dopo 30' 1,71; dopo 45' 1,75; dopo un'ora e mezzo 1,04 Si somministrano gr. 20 di glucosio; dopo due ore 1,56; dopo tre ore 1,29; dopo 4 ore 1,01. Tracce indosabili di glucosio nelle urine emesse tra la prima e la seconda ora.

Caso IV. — G. Luigi, di a. 64. Metabolismo basale + 22 %.

a) Glicemia a digiuno 1,06; si iniettano 20 unità di insulina e si somministrano 20 gr. di glucosio. Dopo 30' 1,15; dopo 45' 0,75; dopo un'ora e mezzo 0,82. Si somministrano 20 gr. di glucosio; dopo due ore 0,93; dopo tre ore 1,17; dopo quattro ore 1. Assenza di glicosuria. Sudori abbondanti verso l'ora e mezzo.

Caso V. — P. Teresa di a. 48. Metabolismo basale + 34 %.

a) Glicemia a digiuno 0,81; si iniettano 20 U. di insulina e si somministrano 20 gr di glucosio. Dopo 30' 1,05; dopo 45' 0,93; dopo 90' 0,74. Si somministrano 20 gr. di glucosio. Dopo due ore 1,19; dopo tre ore 0,93; dopo quattro ore 0,77. Assenza di glicosuria. Verso un'ora e mezzo, sudori, tremori, agitazione.

b) Glicemia al digiuno 0,89; si somministrano 20 gr. di glucosio; dopo 30' 1,42; dopo 45' 1,75; dopo un'ora e mezzo 1,2. Si somministrano 20 gr. di glucosio; dopo due re 1,59; dopo tre ore 0,91; dopo quattro ore 0,89. Assenza di glicosuria.

Caso VI. — V. Angelina, di a. 20. Metabolismo basale + 41 %.

a) Glicemia a digiuno 1,01. Si iniettano 20 U. di insulina; dopo 30' 0,75; dopo 45' 0,63; dopo 90' 0,52. Abbassamento glicemico totale 0,49, percentuale 49.

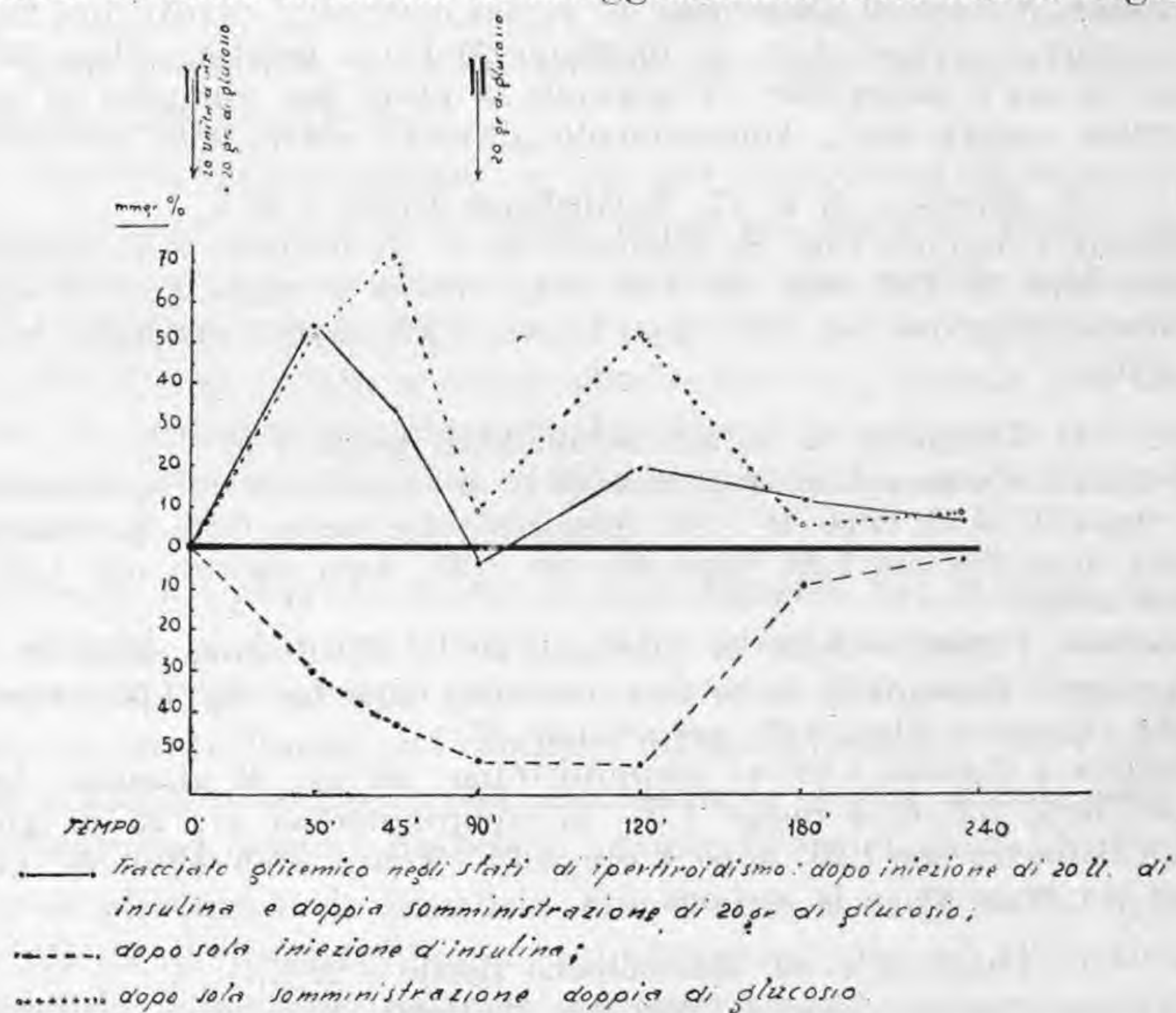
Si deve sospendere la prova per comparsa di gravi disturbi.

Caso VII. — F. Elvira, di a. 45. Metabolismo basale + 51 %.

a) Glicemia a digiuno 1,12; si iniettano 20 U. di insulina; dopo 30' 0,69; dopo 45' 0,49; dopo 90' 0,63. Abbassamento glicemico totale 0,63, percentuale 57. Si sospende la prova per la comparsa di gravi disturbi.

Le reazioni glicemiche che conseguono alla somministrazione di insulina e di due dosi successive di glucosio sono, nel complesso, dello stesso tipo di quelle osservate nei normali; unica differenza, l'entità della risposta. E infatti, vediamo anche qui due cuspidi: l'una al 30° minuto (54 % in generale) e l'altra al 120° minuto (20 %); in confronto coi normali, entrambi gli apici sono più alti, specialmente il primo, che raggiunge un valore che s'avvicina molto a quello dei diabetici, che è del 61 % secondo la media di Postranecky. Ma, a parte che la prima elevazione massima nei diabetici, per quanto più alta che nei normali, non ha alcun significato particolare, sta di fatto che dal comportamento della seconda elevazione massima si viene a comprendere la netta diversità di atteggiamento della curva negli individui

TEMPO 0' 30' 45' 90' 120' 180' 240

—— Tracciato glicemico negli stati di ipertiroidismo: dopo iniezione di 20 U. di insulina e doppia somministrazione di 20 gr. di glucosio;
- - - - dopo sola iniezione d'insulina;
.... dopo sola somministrazione doppia di glucosio.

Riassumo in una grafica qui sopra i dati che riguardano il tipo di curva glicemica media nel soggetto affetto da ipertiroidismo.

affetti da ipertiroidismo rispetto ai diabetici. In questi ultimi, come già ho detto nella precedente nota, la seconda cuspide è appena accennata, di poco superiore al tasso glicemico iniziale, e nelle forme più gravi di diabete non raggiunge nemmeno il livello di partenza, di modo che la curva discende in modo progressivo e brusco sino alla fine della esperienza. Nell'ipertiroidismo, invece, la seconda cuspide è ancora ben evidente, superando di 20 mg. il tasso glicemico iniziale e la curva non cade improvvisamente ma lentamente discende per restare alla quarta ora di poco superiore al punto di partenza.

Nella curva da somministrazione ripetuta di glucosio, senza insulina, si osserva lo stesso comportamento, soltanto le due cuspidi, che si verificano al 45° e al 120° minuto, sono molto più elevate che dopo insulina e glucosio (rispettivamente la prima supera di 71 mg. il livello iniziale, la seconda di 53). Le cadute ipoglicemiche che seguono alle cuspidi iperglicemiche corrispondono a quelle che abbiamo già notato nei normali; la prima un po'

superiore alla caduta ipoglicemica che si osserva nella prova insulina e glucosio; invece un po' inferiore la seconda per motivi che non riescono facilmente interpretabili. In complesso, ripeto, la curva da insulina e glucosio nell'ipertiroidismo non ha alcuna somiglianza con quella che si riscontra nel diabete; tutt'al più ha qualche lieve punto di contatto per ciò che concerne l'altezza della prima cuspide con i diabeti leggerissimi che, a detta di Postranecky, presentano precisamente una prima cuspide molto alta; ma ne differisce per il comportamento della seconda cuspide e quindi tutta la curva appare differente. In conclusione, per l'ipertiroidismo si può ripetere ciò che si è detto negli stati normali: l'insulina non influenza la curva glicemica; i soggetti affetti da ipertiroidismo reagiscono in seguito alla somministrazione di insulina e glucosio come se non avessero ricevuto l'iniezione.

All'iniezione di 20 unità di insulina, l'organismo ha reagito con un abbassamento della glicemia rapido nella prima mezz'ora e progressivamente discendente sino al 90° minuto, stazionario sino al 120° minuto, e con una salita rapida dopo il 120° minuto sino a raggiungere valori pressochè uguali al livello iniziale al 240° minuto. La curva da insulina ha dimostrato, dunque, le stesse caratteristiche che nei normali, con la differenza di una maggiore accentuazione nell'abbassamento dei valori glicemici. L'abbassamento glicemico totale è stato di 0,61; quello percentuale di 55 (con oscillazioni rispettivamente tra 0,49-0,69 e 49-57). Pur non essendo molto grande la differenza nell'abbassamento, tuttavia nei soggetti affètti da ipertiroidismo si è assistito molto più frequentemente alla comparsa di disturbi subiettivi ed obiettivi talora molto gravi, tanto che spesso si è dovuto interrompere la prova; disturbi che, per le ragioni già accennate nella precedente nota, credo di dover metter in rapporto con il tasso glicemico del momento, non con un'ipersensibilità verso la insulina: vi sono stati dei soggetti, infatti, che, alla medesima dose di insulina, non hanno risposto con disturbi dello stesso genere. In complesso, dunque, la curva riproduce l'aspetto di quella che si constata nei normali, soltanto che, per il fatto del maggior abbassamento, della stazionarietà sui livelli bassi e poi della brusca ascesa al 180° minuto, la curva ha un aspetto più avvallato, simile a quella che Moutier e Camus hanno riscontrato nei basedowici. Salvo che nei casi leggeri, nei diabetici la curva assume un aspetto del tutto differente; secondo Postranecky, infatti, l'abbassamento in capo a quattro ore è nei diabetici di 114 mg % ed in relazione sempre con la gravità della forma.

Le ricerche di A. Ferrannini confermano questo comportamento della glicemia nei diabetici; e il rialzo iperglicemico successivo all'ipoglicemia che talvolta è stato constatato da quest'ultimo A., fatta eccezione di due casi che avevano presentato una speciale ipersensibilità all'insulina, è stato minimo, oscillando fra 0,12 e 0,46 (A. Ferrannini).

Le ricerche nel campo dell'ipertiroidismo mi portano, in base a ciò che ho osservato, a concludere per un comportamento assolutamente diverso delle varie curve glicemiche nel diabetico e nel soggetto affetto da ipertiroidismo. Il tipo di curva da glucosio e insulina, e da sola insulina in quest'ultimo è molto simile a quello dell'individuo normale; la reazione è uguale, diversa è soltanto l'intensità della risposta. Anche in base alle presenti ricerche, si deve quindi ammettere che negli stati di ipertiroidismo non è per nulla alterato il metabolismo dei carboidrati, come accade invece tipica-

mente per il diabete. L'uguale risposta che soggetti affetti da ipertiroidismo e soggetti normali danno alle prove istituite secondo i nuovi metodi costituisce una conferma ulteriore al concetto che il metabolismo dei carboidrati non è assolutamente alterato negli stati di ipertiroidismo.

RIASSUNTO.

Per l'analogia di comportamento delle varie prove (insulina-glucosio. insulina sola, glucosio solo) nei normali e nei soggetti affetti da ipertiroidismo, a differenza di ciò che avviene nei diabetici, l'A. viene alla conclusione che si debba sostenere, anche per questi dati, la normalità del metabolismo dei carboidrati negli stati di ipertiroidismo.

BIBLIOGRAFIA.

Battistini e Rigoletti. Min. Med., 1933, I, 656.
Ferrannini A. Ibid., 1935, II, 674.
Id. Ibid., 1936, I, 475.
Filla. Ibid., 1932, I, 59.
Filla e Zoz. Ibid., 1932, I, 814.
Gerbi. Atti e Mem. Soc. Lomb. di Med., vol. I, n. 3, 1933.
Hatlehol. Acta Med. Scand., 1932, vol. 77, pag. 558.
Moutier e Camus. Arch. des mal. de l'app. dig. et de la Nutrition. T. XIX, n. 3, 1929.
Norgaard e Thaysen. Acta Med. Scand., 1929, 72, p. 492.
Postranecky. Presse Méd., 1935, 62, 1235.
Sendrail. Ann. des Méd., 1930, 27, 289.
Zoja. In Ceconi. *Trattato di Med. Int.*
Levi. Il Policlinico, Sez. Med., 1936.

Istituto di Clinica Medica Generale e Terapia della R. Università di Padova.
Direttore: Prof. A. Gasbarrini.

Rapporti del diametro dei globuli rossi col grado di ossigenazione del sangue (*).

G. Sotgiu, ass. eff. e docente - F. Donati, ass. osp.

Indagini assai numerose sono state indirizzate negli ultimi anni allo studio del diametro dei globuli rossi. Si vide ben presto che in svariate affezioni morbose si possono osservare modificazioni di tale diametro, il quale invece si conserva assai costante, oscillante in lieve e nota misura, in condizioni normali. Avvertiti dell'importanza del fenomeno, ci si fermò nello studio minuzioso di esso, raffinando la tecnica. Ed ecco i metodi ad umido, da quello più antico di Malassez ai recenti di Ponder, di Warburg, di Gram, ecc., i metodi a secco di Malassez e Jolly, di Loewy. di Gamna, ecc., i metodi indiretti, basati sull'applicazione di certi principi fisici, quali quello di Pijper, che utilizza l'effetto di diffrazione di uno striscio di sangue, e quelli simili

(*) La concezione del lavoro e l'estensione della presente nota spettano al prof. Sotgiu, l'esecuzione delle ricerche spetta al dott. Donati.
A. Gasbarrini.

di Eve, Mallory. Gli studi eseguiti con questi diversi metodi hanno dimostrato l'esistenza, in certe malattie, di alterazioni cospicue e costanti del diametro globulare, in modo da essere spesso altamente caratteristico per le stesse forme morbose. Non occorre ricordare i contributi, tra cui numerosi e pregevolissimi quelli di AA. italiani (Gamna, Crosetti, Scotti Douglas, Donati, ecc.). cui si devono le odierne nozioni in questo campo.

Quasi tutti questi studi sono stati eseguiti sul sangue venoso. Ciò per la semplice ragione di ordine pratico che esso è di più facile e di più ovvio prelievo; inoltre perchè, constatata la notevole fissità del reperto nell'uomo normale e la sua mutevolezza in condizioni patologiche, non poteva a priori sospettarsi una diversità del diametro globulare nel sangue arterioso in confronto al venoso, poichè le variazioni di esso sembrava dovessero essere sempre espressione di morbose condizioni del sangue stesso.

In realtà invece differenze di diametro esistono tra globuli rossi arteriosi e globuli rossi venosi. Così almeno risulta dalle poche ricerche indirizzate in questo senso, che sono per quanto a noi consta, quelle di Gunther, di Schürmeyer, di Eppinger, di Meldolesi, di Bucciantı e Rossi. Questi AA. hanno tutti trovato, in varia proporzione, maggiore il diametro degli eritrociti venosi in confronto agli arteriosi. Si sa oggi del resto che, se è vero che il diametro globulare è un qualche cosa di fisso ed immutabile per ogni specie animale, ed anche per ogni singolo individuo (Price-Jones), esso è soggetto tuttavia a lievi variazioni anche in condizioni normali. Oltre alla detta differenza tra sangue arterioso e venoso, ricordiamo che il diametro sarebbe maggiore in chi vive in montagna rispetto a chi vive in pianura (Schaumann), sarebbe maggiore dopo esercizı fisici faticosi che nel riposo, e maggiore al pomeriggio che al mattino, secondo Price-Jones, e certamente va riducendosi dall'età infantile all'adulta col progredire degli anni (Crosetti, Luca, Riva).

Varie spiegazioni sono state di volta in volta avanzate per spiegare queste differenze, spiegazioni riducibili a due ordini di elementi: la produzione da parte del midollo osseo e degli organi emoformatori di eritrociti più o meno grandi di diametro, e l'influenza di fattori ambientali che, per mezzo di meccanismi fisico-chimici, valgano ad aumentare o diminuire le dimensioni diametriche dei globuli rossi stessi. La prima spiegazione sembra essere appropriata per le alterazioni riscontrabili in tutte le emopatie, come pure per la relativa microcitosi dell'età avanzata e senile, mentre per le modificazioni fisiologiche accennate e probabilmente anche per certe condizioni patologiche (epatiche, pancreatiche) sembra piuttosto da invocare l'altra spiegazione. Comunque molto di incerto vi è ancora in questo campo, ed è con l'intento di portare un contributo alla sua conoscenza che noi abbiamo istituito le presenti ricerche, rivolte sopratutto a studiare parallelamente il comportamento del diametro globulare nel sangue venoso e nell'arterioso.

In ricerche preventive abbiamo controllato se sia vero che minore è il diametro degli eritrociti arteriosi. Abbiamo potuto constatare che ciò sta di fatto. Così in individui sani come in individui affetti da forme morbose le più svariate abbiamo trovato costantemente e in modo sensibile che i globuli arteriosi misurano meno dei venosi (v. tabella 1). Tra il diametro medio dei primi e quello dei secondi vi è una costante differenza in meno, talvolta lieve (0,20-0,25 μ), talaltra cospicua (μ 0,73, ric. n. 3; μ 0,89, ric. 12).

La formula eritrocitometrica denota costantemente uno spostamento in toto verso destra nel sangue arterioso rispetto al venoso. È degno di nota anche il fatto che, nella massima parte dei casi, si nota nell'arteria una maggiore uniformità del diametro stesso: gli estremi della curva sono più ravvicinati se si pratica la ricerca sul sangue arterioso; fatto che, per quanto ci risulta, non era stato messo in evidenza da altri ricercatori. Noi possiamo quindi affermare che l'anisocitosi fisiologica è più spiccata nella vena che nell'arteria.

Certo non è facile, senza ricerche complementari, dare una spiegazione di questi fatti. Più ovvio ed intuitivo sembra metterli in rapporto con le peculiari caratteristiche per cui il sangue arterioso si differenzia dal venoso, caratteristiche di ordine chimico ed in parte fisicochimico; mentre, d'altra parte, sarebbe assai difficile probabilmente dire a quale propriamente di esse i fenomeni siano dovuti, anche con ricerche all'uopo istituite, ed alle quali del resto noi già attendiamo.

Ad ogni modo per avere una qualche luce sul fenomeno, noi abbiamo voluto indagare come esso si comportasse in condizioni in cui il sangue venoso viene ad essere, per così dire, arterializzato, acquistando, o per dir molto meglio, conservando in modo più o meno completo i caratteri particolari del sangue arterioso. La più semplice e sicura di queste condizioni è quella rappresentata dal bagno caldo. Allo stesso modo si potrebbe usare qualche altro artificio capace di provocare una vasodilatazione in un determinato territorio, e con ciò un aumento della velocità della corrente sanguigna, come con certi farmaci (acetilcolina e simili).

Tra le ricerche che sono riferite nelle seguenti tabelle, ve ne sono alcune che riguardano il comportamento del diametro globulare dopo insulina. Potrebbe parere che tali ricerche si inquadrino male nell'ambito del tema su cui ci intratteniamo, ma così non è.

Certo è lecito sospettare a priori che, se mai l'insulina provocasse una qualche modificazione nel diametro globulare, ciò dovrebbe mettersi in rapporto, in qualche modo, con le modificazioni metaboliche, quindi anche chimiche e fisico-chimiche degli umori, provocate notoriamente dall'ormone pancreatico. In vero, tra gli studi assai numerosi comparsi recentemente sul diametro dei globuli rossi, nessuno, per quanto ci consta, ha preso finora in considerazione l'influenza che su di esso possa avere l'insulina. Se può sembrare a tutta prima che non debba esistere motivo per pensare a questa possibilità, basta riflettere che nelle pancreatiti è dato trovare assai spesso una macrocitosi, per giustificare l'indagine. Che esista una macrocitosi nei pancreatici è invero stato dimostrato nel 1927 da Holler e Kudelka, e il reperto è stato nella nostra Scuola confermato da Guarino, nel corso di nostre ricerche sistematiche sulla pancreatite acuta sperimentale.

Il comportamento del diametro globulare nei diabetici è, per quanto ci consta, pochissimo noto. Ma esistono nella letteratura dei dati sull'argomento, dovuti a Hashimoto, che dimostrano l'esistenza di modificazioni notevoli, rappresentate da un costante aumento di esso.

È verissimo che non sempre la pancreatite si accompagna a disturbi della secrezione interna della ghiandola, ma è pur vero che tra secrezione interna ed esterna del pancreas esistono, verosimilmente, numerosi rapporti, come noi stessi abbiamo ricordato in precedenti lavori. Oltre a questo va ricordato che l'insulina modifica profondamente la composizione dei mezzi interni, non solo dal punto di vista dei glucidi, ma anche, tra l'altro, del ricambio idrico e salino, con sensibili variazioni della reazione attuale e potenziale degli umori e di altre condizioni fisico-chimiche, che certo possono avere influenza sul diametro delle cellule sanguigne. Va anche ricordato che l'insulina modifica pure profondamente lo stato funzionale del fegato: ed è noto quanto siano fre-

quenti ed importanti le alterazioni del diametro globulare nelle malattie epatiche (Gamna, Crosetti, Schulten e Malamos, Donati, ecc.).

Sebbene sia ancora molto oscura la causa di queste alterazioni, sembra che essa debba essere attribuita alle condizioni chimiche e fisico-chimiche del plasma, anzichè alla produzione di eritrociti più o meno grandi del normale da parte degli organi eritropoietici.

Ma a dire il vero noi siamo stati indotti ad eseguire qualche indagine sul comportamento del diametro globulare dopo insulina da altre considerazioni, cioè dal fatto, studiato particolarmente in questa Scuola da Sotgiu e Benacchio, che dopo insulina si ha una « arterializzazione » del sangue venoso costante e, spesso, spiccatissima; arterializzazione che questi AA. hanno ritenuto di dover mettere in conto più che tutto a modificazioni del regime circolatorio. Ci è sembrato quindi che potesse non essere privo di interesse vedere se tale effetto dell'insulina fosse accompagnato da un concorde comportamento del diametro globulare.

In molti casi abbiamo associato la determinazione della resistenza globulare. Questa, come il diametro, se è vero che è cospicuamente e caratteristicamente alterata in certi stati morbosi (specialmente emopatie), presenta anche modificazioni, interessanti se pur meno cospicue, in condizioni fisiologiche, ed anche un diverso comportamento nel sangue arterioso, rispetto al venoso. Oggi si incomincia a studiare in questo campo, e le note recenti di Meldolesi e De Orchi, di Rossi e Buccianti hanno richiamato su di esso l'attenzione.

Tutte queste ricerche, in cui pertanto il carattere di arteriosità o meno del sangue aveva tanta importanza, noi abbiamo creduto di corredare con la determinazione del contenuto in gas (O_2 e CO_2) del sangue esaminato.

Tecnica. Il sangue è stato prelevato dall'arteria radiale e da una vena del gomito, senza stasi.

La determinazione del diametro globulare è stata fatta col metodo a secco, secondo il semplice procedimento usato da Gamna. Microscopio Koristka, obbiettivo ad imm. omog., semiapocr., 100 X. Fl. di apertura 1,32'', oculare micrometrico Koristka 2 M, lunghezza del tubo 170 mm., valore micrometrico controllato: 1,80.

Nella misurazione si sono scartati naturalmente gli elementi non perfettamente rotondi. Si sono misurati 500 elementi per vetrino.

La resistenza globulare è stata determinata col metodo del Viola.

La determinazione dei gas del sangue è stata eseguita col metodo di Van Slyke e Neill, con l'omonimo apparecchio manometrico, secondo tutti i delicati precetti di tecnica (v. precedenti lavori di Sotgiu e Benacchio).

Glicemia secondo Hagedorn-Jensen.

TABELLA I.

(Determinazioni comparative del diametro globulare nel sangue arterioso e nel sangue venoso).

	S. arterioso	S. venoso
RIC. 1. — *Furlan Margher.*:		
Diam. glob. μ 5,6	2	—
» » » 6,4	18	12
» » » 7,2	46	39
» » » 8,0	32	45
» » » 8,8	2	4
Diam. glob. medio . . . . . μ	**7,31**	**,52**
RIC. 2. — *Moro Costante*:		
Diam. glob. μ 5,6	—	1
» » » 6,4	5	5
» » » 7,2	24	15
» » » 8,0	65	68
» » » 8,8	6	8
» » » 9,6	—	2
» » » 10,4	—	1
Diam. glob. medio . . . . . μ	**7,77**	**7,89**
RIC. 3. — *Tagl. Colomba*:		
Diam. glob μ 5,6	—	0,25
» » » 6,4	6	4,25
» » » 7,2	35	21
» » » 8,0	57	71
» » » 8,8	1	3,25
» » » 9,6	—	0,25
Diam. glob. medio . . . . . . μ	**7,45**	**7,7**
RIC. 4. — *Agost. Clelia*:		
Diam. glob. μ 5,6	0,67	0,25
» » » 6,4	12	7
» » » 7,2	32	22
» » » 8,0	53	63
» » » 8,8	2	7
» » » 9,6	0,33	0,75
Diam. glob. medio . . . . . μ	**7,94**	**7,77**

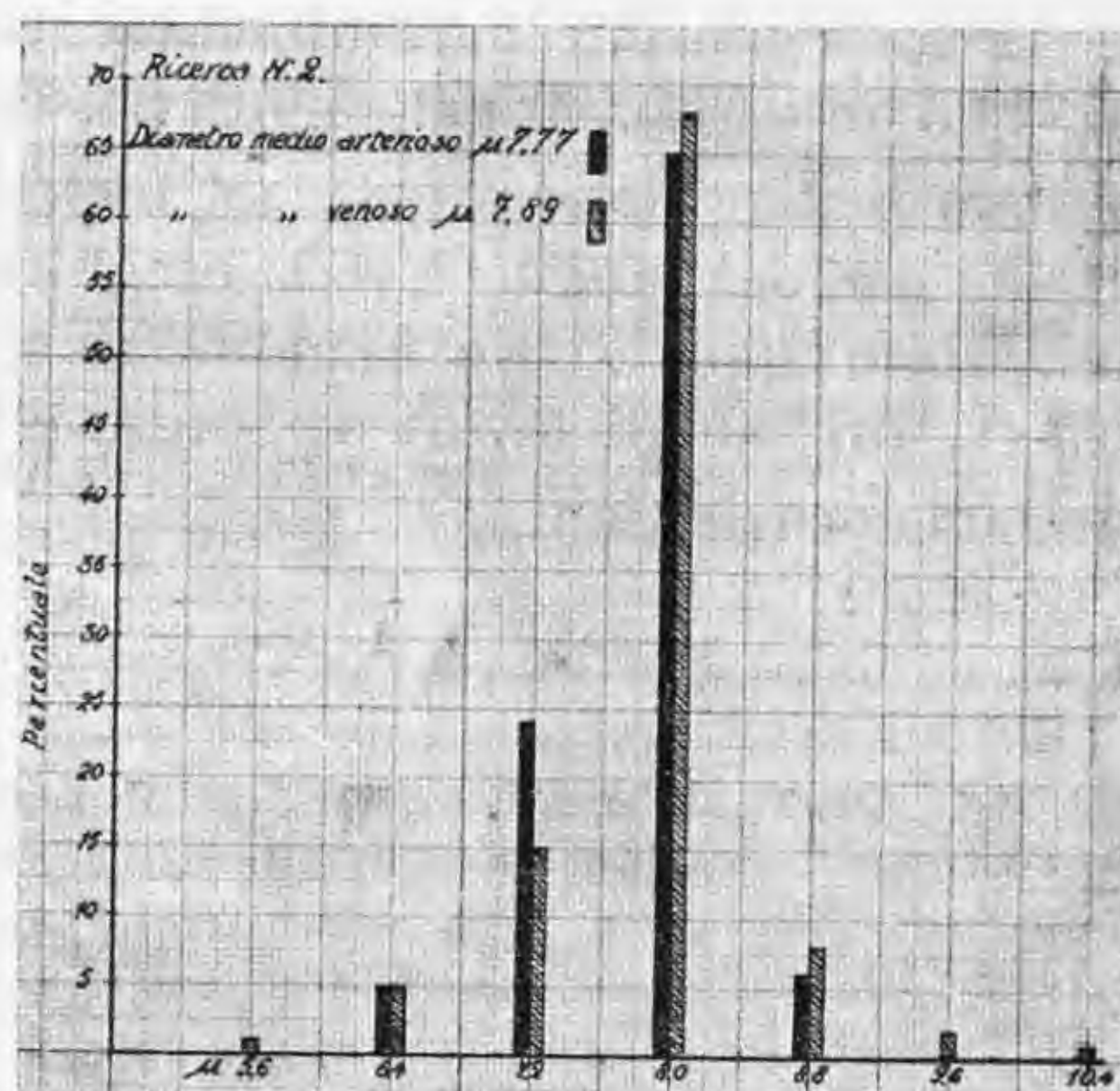



FIG. 1.

Segue: TABELLA I.

	S. venoso	S. arterioso
RIC. 5. — *Bonaf. Irma*:		
Diam. glob. μ 6,4	14	9
» » » 7,2	38	32
» » » 8,0	48	57
» » » 8,8	—	2
Diam. glob. medio μ	**7,47**	**7,63**
RIC. 6. — *Tagl. Colomba*:		
Diam. glob. μ 6,4	11	6
» » » 7,2	32	22
» » » 8,0	56	71
» » » 8,8	1	1
Diam. glob. medio μ	**7,57**	**7,73**
RIC. 7. — *Mazzuc. Francesca*:		
Diam. glob. μ 4,8	0,33	—
» » » 5,6	0,67	—
» » » 6,4	8	4
» » » 7,2	32	26
» » » 8,0	57	65
» » » 8,8	2	5
Diam. glob. medio μ	**7,60**	**7,76**
RIC. 8. — *Mazzucc. Giulia*:		
Diam. glob. μ 6,4	2	1
» » » 7,2	22	12
» » » 8,0	61	66
» » » 8,8	12	16
» » » 9,6	3	5
Diam. glob. medio μ	**7,93**	**8,09**
RIC. 9. — *Benfen. Tancredi*:		
Diam. glob. μ 5,6	1	—
» » » 6,4	18	6
» » » 7,2	35	25
» » » 8,0	45	60
» » » 8,8	1	8
» » » 9,6	—	1
Diam. glob. medio μ	**7,51**	**7,78**
RIC. 10. — *Borell. Primo*:		
Diam. glob. μ 5,6	6	3,25
» » » 6,4	34	24
» » » 7,2	36	32
» » » 8,0	24	40
» » » 8,8	—	0,25
» » » 9,6	—	0,25
» » » 10,4	—	0,25
Diam. glob. medio μ	**7.02**	**7,28**
RIC. 11. — *Pirola Giovanni*:		
Diam. glob μ 4,8	2	—
» » » 5,6	3	1
» » » 6,4	25	23
» » » 7,2	32	26
» » » 8,0	37	46
» » » 8,8	—	3
» » » 9.6	1	1
Diam. glob. medio μ	**7,22**	**7,44**

Segue: Tabella I.

	S. arterioso	S. venoso
Ric. 12. — *Sansivolo Attilio*:		
Diam. glob. μ 5,6	1	1
» » » 6,4	10	22
» » » 7,2	48	56
» » » 8,0	41	31
Diam. glob. medio μ	**7,43**	**8,21**
Ric. 13. — *Piazza Giovanni*:		
Diam. glob. μ 5,6	—	1
» » » 6,4	10	4
» » » 7,2	13	6
» » » 8,0	71	71,66
» » » 8,8	6	14
» » » 9,6	—	3,34
Diam. glob. medio μ	**7,78**	**7,82**
Ric. 14. — *Pellegrini Maria*:		
Diam. glob. μ 5,6	—	0,75
» » » 6,4	11	7
» » » 7,2	40	28
» » » 8,0	47	62
» » » 8,8	2	2
» » » 9,6	—	0,25
Diam. glob. medio μ	**7,52**	**7,66**
Ric. 15. — *Millussich Pietro*:		
Diam. glob. μ 6,4	9	4
» » » 7,2	20	9
» » » 8,0	70	82
» » » 8,8	1	5
Diam. glob. medio μ	[illegible]	**8,00**
Ric. 16. — *Daniele Mario*:		
Diam. glob. μ 5,6	—	1
» » » 6,4	11	6
» » » 7,2	19	9
» » » 8,0	68	81
» » » 8,8	1,34	3
» » » 9,6	0,33	—
» » » 10,4	0,33	—
Diam. glob. medio μ	**7,6**	**7,84**

Tabella II.

(Modificazioni del diametro globulare dopo bagno caldo).

	Sangue arterioso	
	Prima	Dopo bagno caldo
Ric. 17. — *Rosin Eugenio*:		
Diam. glob. μ 5,6	—	1 %
» » » 6,4	5 %	8 »
» » » 7,2	29 »	35 »
» » » 8,0	64 »	55 »
» » » 8,8	2 »	1 »
Diam. glob. medio μ	**7,70**	**7,57**

	Sangue arterioso	
	Prima	Dopo bagno caldo
Resist. glob. R_1	0,28	0,30
» » R_2	0,32	0,32
» » R_3	0,42	0,42
Conten. O_2 vol. %	19,70	20,12
Differ. vol.	—	+ 0,42
Differ. %	—	+ 20
Conten. CO_2 vol. %	42,15	42,77
Differ. vol.	—	+ 0,62
Differ. %	—	+ 1

Ric. 18. — Stesso ammalato:

	Sangue venoso	
Diam. glob. μ 6,4	—	1
» » » 7,2	5	2
» » » 8,0	14	27
» » » 8,8	64	66
» » » 9,6	16	4
» » » 10,4	1	—
Diam. glob. medio μ	**8,75**	**8,55**
Resist. glob. R_1	0,28	0,30
» » R_2	0,32	0,34
» » R_3	0,42	0,42
Conten. O_2 vol. %	11,05	16,22
Differ. vol.	—	+ 5,77
Differ. %	—	+ 46,3
Conten. CO_2 vol. %	48,19	44,13
Differ. vol.	—	— 4,06
Differ. %	—	— 8,42

Ric. 19. — *Borella Primo*, conval. pleur. ess. D.:

	Sangue arterioso	
Diam. glob. μ 6,4	6	7
» » » 7,2	34	32
» » » 8,0	36	44
» » » 8,8	24	17
Diam. glob. medio μ	**7,82**	**7,77**

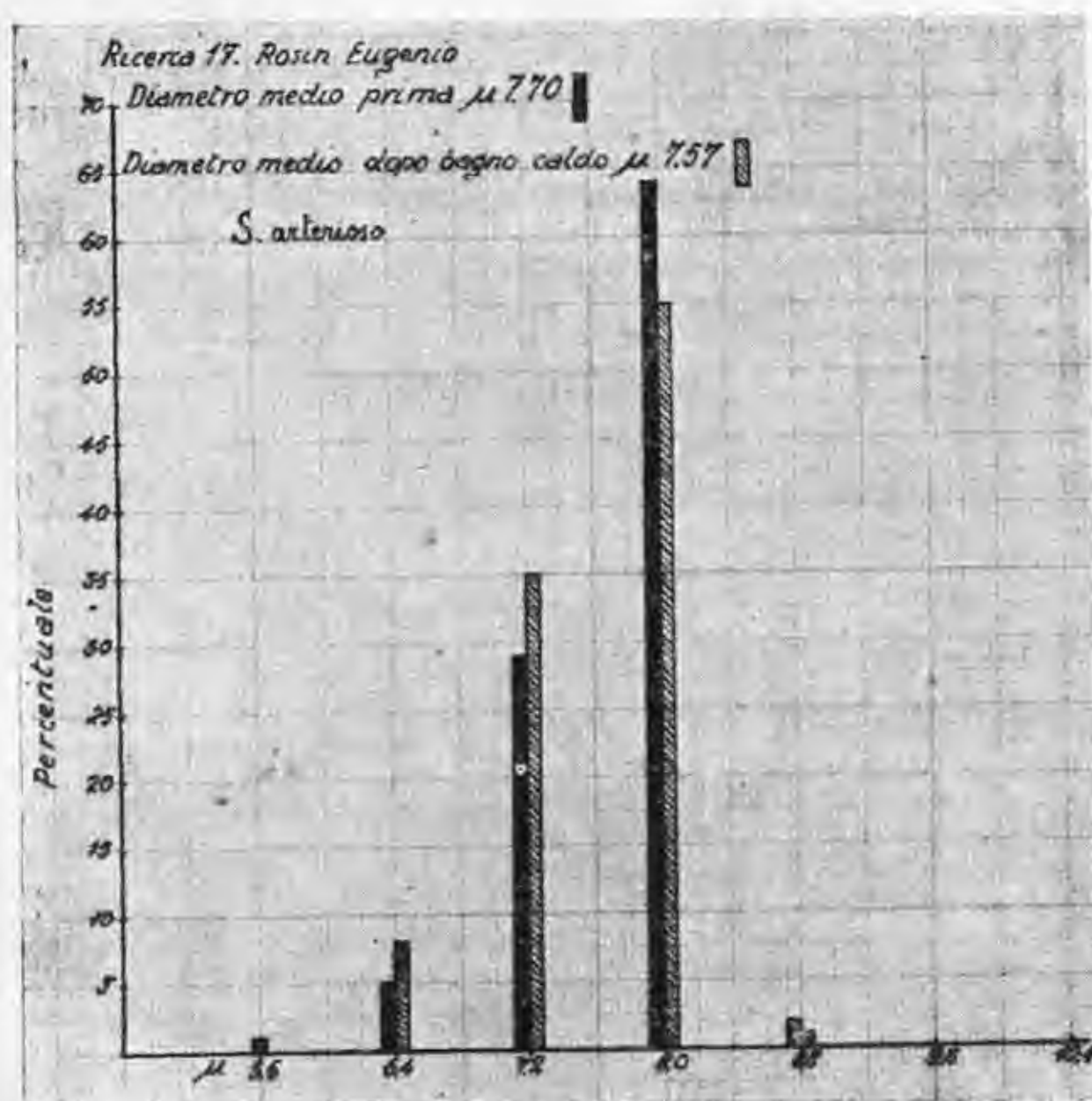



Fig. 2.

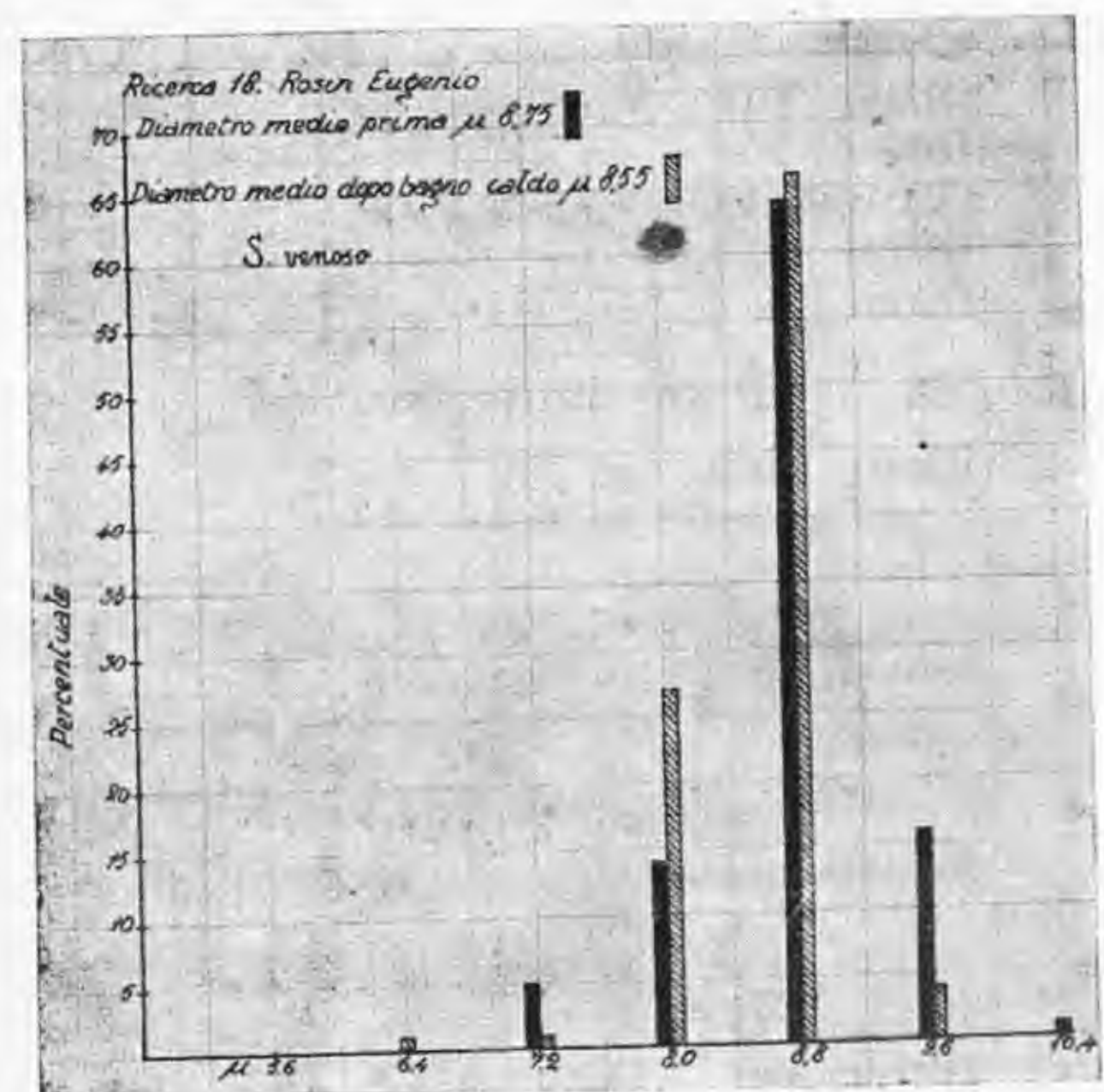



Fig. 3.

	Sangue venoso Prima	Dopo bagno caldo
Resist. glob. R_1	0,36	0,34
» » R_2	0,40	0,36
» » R_3	0,48	0,46
Conten. O_2 vol. %	16,26	17,40
Differ. vol.	—	+ 1,14
Differ. %	—	+ 7
Conten. CO_2 vol. %	43,47	40,31
Differ. vol.	—	— 3,16
Differ. %	—	**— 7,0**

Ric. 20. — Stesso ammalato:

	Sangue venoso	
Diam. glob. μ 6,4	3	6
» » » 7,2	24	34
» » » 8,0	32	40
» » » 8,8	40	20
» » » 9,6	0,34	—
» » » 10,4	0,33	—
» » » 11,2	0,33	—
Diam. glob. medio μ	**8,10**	**7,79**
Resist. glob. R_1	0,36	0,32
» » R_2	0,40	0,34
» » R_3	0,50	0,46
Conten. O_2 vol. %	7,95	17,18
Differ. vol.	—	+ 9,22
Differ. %	—	+116,0
Conten. CO_2 vol. %	52,15	42,05
Differ. vol.	—	— 10,10
Differ. %	—	— 19,3

Ric. 21. — *Benfen. Tancredi*, conv. pleur ess. D.:

	Sangue arterioso	
Diam. glob. μ 5,6	1	3
» » » 6,4	18	19
» » » 7,2	35	39
» » » 8,0	45	38
» » » 8,8	1	1
Diam. glob. medio μ	**7,41**	**7,32**
Resist. glob. R_1	0,34	0,32
» » R_2	0,36	0,36
» » R_3	0,48	0,44
Conten. O_2 vol. %	15,35	17,67
Differ. vol.	—	+ 2,32
Differ. %	—	+ 15,2
Conten. CO_2 vol. %	38,12	37,03
Differ. vol.	—	— 1,09
Differ. %	—	— 2,2

Ric. 22. — Stesso ammalato:

	Sangue venoso	
Diam. glob. μ 5,6	—	1
» » » 6,4	6	10
» » » 7,2	25	34
» » » 8,0	60	50
» » » 8,8	8	5
» » » 9,6	1	—
Diam. glob. medio μ	**7,78**	**7,58**
Resist. glob. R_1	0,38	0,32
» » R_2	0,42	0,36
» » R_3	0,50	0,44
Conten. O_2 vol. %	8,13	15,53
Differ. vol.	—	+ 7,40
Differ. %	—	+ 91,0
Conten. CO_2 vol. %	46,91	42,15
Differ. vol.	—	— 4,76
Differ. %	—	— 10,1

	Sangue venoso Prima	Dopo bagno caldo
	Sangue arterioso	
Ric. 23. — *Strazza Aldo* (v. s.):		
Diam. glob. μ 5,6	1	1
» » » 6,4	21	19
» » » 7,2	52	60
» » » 8,0	26	20
Diam. glob. medio μ	**7.22**	**7,19**
Resist. glob. R_1	0,38	0,34
» » R_2	0,40	0,38
» » R_3	0,48	0,46
Conten. O_2 vol. %	18,05	18,10
Differ. vol.	—	+ 0,05
Differ. %	—	+ 0,2
Conten. CO_2 vol. %	40,15	39,51
Differ. vol.	—	— 0,64
Differ. %	—	— 1
Ric. 24. — Stesso ammalato:		
Diam. glob. μ 5,6	—	5
» » » 6,4	16	34
» » » 7,2	48	47
» » » 8,0	36	14
Diam. glob. medio μ	**7,36**	**6,95**
Resist. glob. R_1	0,38	0,36
» » R_2	0,42	0,38
» » R_3	0,50	0,44
Conten. O_2 vol. %	12,20	17,25
Differ. vol.	—	+ 5,05
Differ. %	—	+ 41,3
Conten. CO_2 vol. %	46,15	44,51
Differ. vol.	—	— 3,36
Differ. %	—	— 6,07
Ric. 25. — *Bassan Gaetano*, ulc. duod.:		
Diam. glob. μ 5,6	—	1
» » » 6,4	4	3
» » » 7,2	14	28
» » » 8,0	65	64
» » » 8,8	16	4
» » » 9,6	1	—
Diam. glob. medio μ	**7,96**	**7,43**
Ric. 26. — *Marian Giuseppe*, colecist. cron.:		
Diam. glob. μ 5,6	3	6
» » » 6,4	23	35
» » » 7,2	33	39
» » » 8,0	41	20
Diam. glob. medio μ	**7,29**	**6,98**

TABELLA III.

(Modificazioni del diametro globulare dopo bagno freddo).

	Sangue arterioso Prima	Dopo bagno freddo
Ric. 27. — *Borella Primo*:		
Diam. glob. μ 6,4	5	6
» » » 7,2	34	32
» » » 8,0	37	38
» » » 8,8	23	24
» » » 9,6	1	—
Diam. glob. medio μ	**7,84**	**7,84**

	Sangue venoso Prima	Dopo bagno freddo
Resist. glob. R_1	0,36	0,36
» » R_2	0,40	0,39
» » R_3	0,48	0,48

Ric. 28. — Stesso ammalato:	Sangue venoso	
Diam. glob. μ 6,4	2	4
» » » 7,2	30	28
» » » 8,0	47	49
» » » 8,8	21	19
Diam. glob. medio μ	**7,89**	**7,86**
Resist. glob. R_1	0,36	0,36
» » R_2	0,40	0,40
» » R_3	0,48	0,48
Conten. O_2 vol. %	8,73	8,97
Differ. vol.	—	+ 0,24
Differ. %	—	+ 2,7
Conten. CO_2 vol. %	—	49,50
Differ. vol.	—	—
Differ. %	—	—

Ric. 29. — *Strazza Aldo*:		
Diam. glob. μ 5,6	3	4
» » » 6,4	36	32
» » » 7,2	51	52
» » » 8,0	10	12
Diam. glob. medio μ	**6,94**	**6,97**
Resist. glob. R_1	0,36	0,36
» » R_2	0,40	0,40
» » R_3	0,46	0,46
Conten. O_2 vol. %	9,62	10,13
Differ. vol.	—	+ 0,51
Differ. %	—	+ 5,2
Conten. CO_2 vol. %	48,13	47,98
Differ. vol.	—	— 0,15
Differ. %	—	— 0,3

Tabella IV.

(Modificazioni del diametro globulare dopo insulina).

	Sangue arterioso Prima dell'insul.	Dopo l'insul.
Ric. 30. — *Tagl. Colomba*, conv. pleur. ess. D.:		
Diam. glob. μ 6,4	6	9
» » » 7,2	35	33
» » » 8,0	57	57
» » » 8,8	1	1
Diam. glob. medio μ	**7,55**	**7,60**
Resist. glob. R_1	0,32	0,32
» » R_2	0,34	0,34
» » R_3	0,44	0,44
Conten. O_2 vol. %	15,20	16,15
Differ. vol.	—	+ 1,95
Differ. %	—	+ 13,0
Conten. CO_2 vol. %	47,69	47,90
Differ. vol.	—	+ 0,21
Differ. %	—	+ 0,40
Glicemia gr. ‰	1,00	0,52

	Sangue arterioso	
	Prima dell'insul.	Dopo l'insul.
Ric. 31. — Stessa ammalata:	Sangue venoso	
Diam. glob. μ 5,6	0,33	—
» » » 6,4	4	6
» » » 7,2	21	22
» » » 8,0	71	71
» » » 8,8	3,34	1
» » » 9,6	0,33	—
Diam. glob. medio μ	**7,79**	**7,53**
Resist. glob. R_1	0,34	0,34
» » R_2	0,36	0,36
» » R_3	0,44	0,44
Conten. O_2 vol. %	12,01	10,02
Differ. vol.	—	— 1,99
Differ. %	—	— 18,0
Conten. CO_2 vol. %	51,40	52,34
Differ. vol.	—	+ 0,96
Differ. %	—	+ 18,6
Glicemia gr. ‰	0,98	0,43
Ric. 32. — *Agost. Giovanni*, convalesc. polm.:		
Diam. glob. μ 4,8	—	1
» » » 5,6	1	3
» » » 6,4	19	22
» » » 7,2	49	42
» » » 8,0	31	32
Diam. glob. medio μ	**7,29**	**7,21**
Resist. glob. R_1	0,32	0,32
» » R_2	0,38	0,38
» » R_3	0,46	0,46
Conten. O_2 vol. %	13,29	15,42
Differ. vol.	—	+ 2,13
Differ. %	—	+ 16,3
Conten. CO_2 vol. %	46,50	41,69
Differ. vol.	—	— 4,81
Differ. %	—	— 10,3
Glicemia gr. ‰	1,00	0,59
Ric. 33. — *Schiav. Giovanni*, lombo-artrite:		
Diam. glob. μ 5,6	—	2
» » » 6,4	12	26
» » » 7,2	50	52
» » » 8,0	30	19
» » » 8,8	8	1
Diam. glob. medio μ	**7,47**	**7,12**
Resist. glob. R_1	0,32	0,32
» » R_2	0,36	0,36
» » R_3	0,46	0,46
Conten. O_2 vol. %	10,10	12,19
Differ. vol.	—	+ 2,09
Differ. %	—	+ 20,9
Conten. CO_2 vol. %	52,02	50,06
Differ. vol.	—	— 2,0
Differ. %	—	— 3,9
Glicemia gr. ‰	1,02	0,67
Ric. 34. — *Granelli Bruno*:		
Diam. glob. μ 5,6	1	2
» » » 6,4	9	12
» » » 7,2	33	50
» » » 8,0	47	32
» » » 8,8	10	4
Diam. glob. medio μ	**7,64**	**7,29**

	Sangue venoso	
	Prima dell'insul.	Dopo l'insul.
Resist. glob. R_1	0,32	0,32
» » R_2	0,36	0,36
» » R_3	0,46	0,46
Conten. O_2 vol. %	11,80	13,13
Differ. vol.	—	+ 1,33
Differ. %	—	+ 11,2
Conten. CO_2 vol. %	49,20	48,37
Differ. vol.	—	— 0,83
Differ. %	—	— 1,6
Glicemia gr. ‰	0,88	0,62

Ric. 35.

Diam. glob. μ 5,6	1	2
» » » 6,4	10	13
» » » 7,2	33	51
» » » 8,0	49	31
» » » 8,8	7	3
Diam. glob. medio μ	**8,00**	**7,85**
Glicemia gr. ‰	0,94	0,66

Ric. 36.

Diam. glob. μ 5,6	—	2
» » » 6,4	11	27
» » » 7,2	50	52
» » » 8,0	30	18
» » » 8,8	9	1
Diam. glob medio μ	**7,58**	**7,11**
Glicemia gr. ‰	0,94	0,70

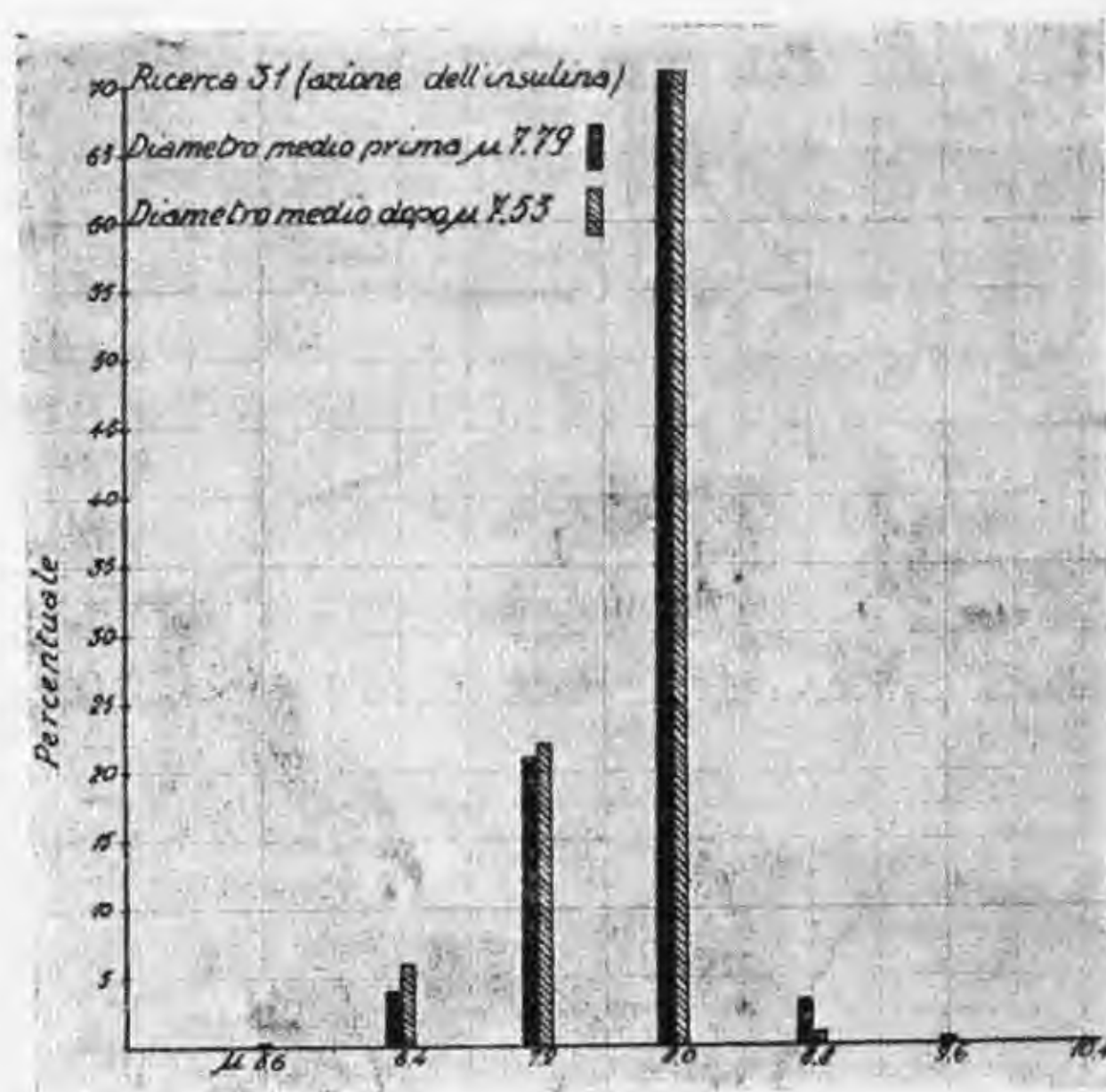



Fig. 4.

TABELLA V

(*Modificazioni del diametro globulare dopo stasi*).

	Sangue venoso	
	Prima	Dopo stasi
RIC. 37. — *Borella Primo*:		
Diam. glob. μ 5,6	3	—
» » » 6,4	24	19
» » » 7,2	32	25
» » » 8,0	40	55
» » » 8,8	1	1
Diam. glob. medio μ	**7,29**	**7,50**
Resist. glob. R_1	0,36	0,36
» » R_2	0,40	0,40
» » R_3	0,50	0,50
RIC. 38. — *Pirola Giovanni*:		
Diam. glob. μ 5,6	1	1
» » » 6,4	23	10
» » » 7,2	26	27
» » » 8,0	46	59
» » » 8,8	3	2
» » » 9,6	1	1
Diam. glob. medio μ	**7,37**	**7,63**
Resist. glob. R_1	0,36	0,36
» » R_2	0,40	0,42
» » R_3	0,50	0,50
RIC. 39. — *Strazza Aldo*:		
Diam. glob. μ 6,4	16	32
» » » 7,2	48	51
» » » 8,0	36	26
Diam. glob. medio μ	**7,36**	**7,80**
Resist. glob. R_1	0,38	0,38
» » R_2	0,42	0,40
» » R_3	0,50	0,48
RIC. 40. — *Bassan Gaetano*:		
Diam. glob. μ 5,6	1	1
» » » 6,4	22	11
» » » 7,2	25	27
» » » 8,0	47	58
» » » 8,8	4	3
» » » 9,6	1	—
Diam. glob. medio μ	**7,47**	**7,60**

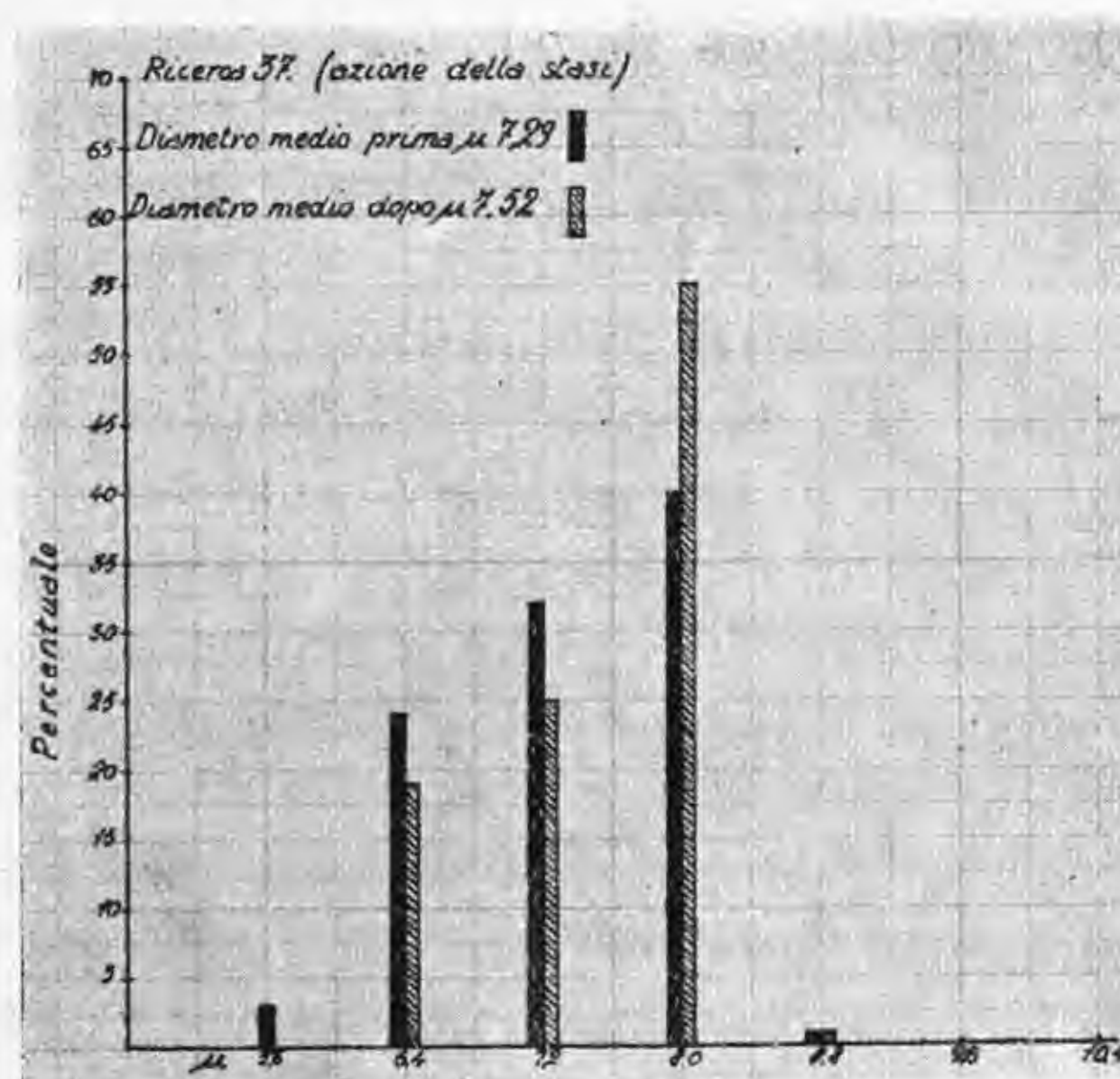



FIG. 5.

Ric. 41. — *Marian Giuseppe*:

	Sangue venoso Prima	Dopo stasi
Diam. glob. μ 5,6	3	1
» » » 6,4	25	19
» » » 7,2	32	24
» » » 8,0	36	55
» » » 8,8	4	1
Diam. glob. medio μ	**7,30**	**7,48**

* * *

A che cosa è dovuta la diminuzione del diametro globulare che compare regolarmente nel sangue venoso *dopo bagno caldo?*

Noi non esitiamo a ritenere che essa sia dovuta all'arterializzazione del sangue venoso stesso, determinata dalla detta condizione sperimentale, intendendo per arterializzazione che il sangue nel passare attraverso la rete capillare assuma i caratteri di venosità assai meno nettamente che di norma. Che ciò succeda realmente è dimostrato anzitutto dal comportamento dei gas della respirazione, O_2 e CO_2, come risulta dalle nostre stesse ricerche, secondo i dati che abbiamo riportato, e dalle ricerche di altri numerosi AA. Dopo il bagno caldo la differenza arterovenosa in O_2 si riduce sin quasi a scomparire, dimostrando che il sangue ne ha ceduto assai meno ai tessuti; per contro ha assunto anche da questi una quantità assai minore di CO_2.

Ciò deve imputarsi al fatto che il sangue ha attraversato con maggior velocità il letto capillare.

Vi sono invero anche condizioni in cui un simile effetto è prodotto da cause risiedenti nei tessuti, in quanto questi per loro propria lesione, indipendentemente dal regime circolatorio, assumono poco O_2 dal sangue, come, per esempio, nell'avvelenamento da cianuri. Ma tale condizione non pare possa in alcun modo applicarsi al caso di cui ci occupiamo. Invece è provato anche direttamente che per azione del caldo si verifica un acceleramento della corrente sanguigna (Budelman, Voigt, Dautrebande). Il bagno caldo ha quest'azione sia esso generale o locale: azione dovuta sopratutto alla vasodilatazione superficiale che si provoca. Che per un'accelerazione del circolo capillare si abbia una minore venosità del sangue refluo è evidente. È quanto avviene in tutte le condizioni che danno vasodilatazione superficiale (termiche o chimiche) ed in alcune particolari condizioni patologiche, quali l'insufficenza aortica, il morbo di Flajani-Basedow.

Per contrapposto vediamo che se si esagera la venosità normale del sangue refluo dai tessuti (come può farsi *con la stasi*) si trova un aumento considerevole del diametro globulare.

Considerando questi due fatti, di significato univoco in opposte condizioni, siamo tratti a considerare la misura del diametro globulare come direttamente influenzata dal grado di arteriosità — che è quanto dire: d'ossigenazione — del sangue: tutto ciò a prescindere, ben inteso, dalla normalità o meno della grandezza globulare, in ordine a momenti costituzionali, a situazioni patologiche, congenite od acquisite, del sangue e degli organi emopoietici.

In realtà molte ricerche dimostrano che se si arricchisce il sangue in O_2 si ottiene un impicciolimento, modesto ma sensibile, del diametro globulare. Gunther già nel 1928, oltre al prevalere del diametro globulare venoso sull'arterioso, ha osservato che i globuli rossi dei due alberi circolatori si riducono di diametro se si fa respirare forzatamente dell'O_2. Secondo recenti ri-

cerche di Hitzemberger e Molenaar, dopo respirazione di O_2 puro nell'uomo si ha aumento del volume del sangue circolante, diminuzione del diametro eritrocitario medio e del valore ematocritico. Nelle stesse condizioni, ma in soggetti cardiaci, Dobozy ha trovato un aumento della pressione venosa, della quantità di sangue, del numero e del volume dei globuli rossi, parallelamente ad un aumento della saturazione in O_2 e ad una diminuzione della CO_2. Per contro, il volume (ed il diametro) globulare crescono se si introduce CO_2, secondo ricerche di Limbeck e Hamburger, o semplicemente se si toglie l'O_2 (Elias e Kaunitz). Analoghe modificazioni si potrebbero osservare in vitro, secondo esperienze precedenti di Hamburger, e simili di Bottazzi.

Se noi consideriamo altri reperti della letteratura, riferentisi a modificazioni del diametro globulare (al di fuori dell'ambito della diagnostica delle emopatie) vediamo che essi hanno di regola lo stesso significato, in quanto il diametro varia inversamente alla ricchezza in O_2 del sangue. Tali possono ritenersi anzitutto i nostri stessi reperti di diminuzione del diametro globulare dopo insulina, poichè dopo insulina si ha un aumento di O_2 e una diminuzione di CO_2 nel sangue specialmente venoso, secondo estese ricerche eseguite in questa Scuola da Sotgiu e Benacchio: modificazioni da questi AA. riferite, in massima parte, ad un aumento della velocità circolatoria, sotto azione dell'ormone.

Dopo adrenalina, per quanto ci consta, è stato studiato il diametro degli eritrociti, soltanto da Hashimoto, che l'ha trovato lievemente diminuito nei normali, più nettamente nei diabetici; ed il volume dei globuli stessi, arteriosi e venosi, da Buccianti e Levi, che lo hanno trovato leggermente aumentato nell'arteria (da 41,6 a 42,9 %, valori ematocritici), leggermente diminuito invece nella vena (da 42,9 a 41,7 %), nei normali e non ipertesi. (Gli ipertesi reagiscono in modo abnorme: prevalentemente con una diminuzione). In realtà l'adrenalina non agisce in modo netto nè univoco sui gas del sangue, secondo ricerche pure di Sotgiu e Benacchio, nell'uomo (Secondo Geiling e De Lawder, essa dà notevole aumento del contenuto e della capacità di O_2 nel sangue venoso nei cani); e ciò va messo in relazione con la sua complessa azione sopra il regime circolatorio, che si esplica in senso opposto, in certo modo, sulle diverse sezioni del circolo, così da riflettersi ora positivamente ora negativamente sui valori del volume al minuto e sulla velocità di corrente, a seconda che prevale la sua azione sul centro e sulla periferia (Barcroft; V. anche Lauber, Volhard, Prusik).

Possiamo considerare anche qui la diminuzione di diametro che è stata segnalata nell'anemia acuta da salasso (Camero e Krumbhaar, nei cani), poichè non si tratta di un'anemia da lesioni degli organi emopoietici. Essa può riconoscere lo stesso meccanismo genetico, poichè si sa che nelle anemie si stabilisce un aumento spiccato della velocità di corrente, (Liljestrand, Stenström, Nielsen, Dautrebande, Pellegrini).

Putroppo in queste ed altre condizioni si è studiato quasi sempre soltanto il diametro, mentre sarebbe stato altrettanto e più interessante sapere come si comportava il volume globulare. Una menzione particolare va fatta dei reperti di Meldolesi e di Buccianti e Rossi, in condizioni patologiche che rappresentano, per così dire, l'esagerazione della condizione normale di venosità del sangue, cioè nei cardiaci scompensati. Questi AA. hanno trovato una spiccata tendenza all'aumento del diametro globulare nella vena rispetto all'arteria, così come si può trovare in una simile condizione artificiale, cioè nella semplice stasi (v. nostri reperti). Il detto aumento del diametro non è dovuto ad

un appiattimento dei globuli, bensì ad un loro vero aumento di volume. Anzi, secondo Buccianti e Rossi, esso appare più notevole se la determinazione del diametro si fa con un metodo a fresco invece che col metodo a secco, con quella tecnica mettendosi anche in evidenza una maggiore rotondità ed una maggiore nettezza dei contorni nel globulo arterioso rispetto al venoso. Tali differenze si attenuano quando lo scompenso cardiaco si corregge.

Abbiamo accennato alle modificazioni date *dall'insulina*, traducentisi in una riduzione del diametro globulare. Per quanto ci consta, nessuno prima di noi le aveva studiate. Riguardo al loro meccanismo, abbiamo detto che anch'esse sembrano da riferire alla notevole arterializzazione del sangue venoso, da noi stessi descritta.

Abbiamo ricordato che, secondo ricerche di Hashimoto esiste una macrocitosi globulare nei diabetici, pochissimo studiata; e che esistono anche modificazioni diametriche in senso macrocitico nei pancreatitici non diabetici (Holler e Kudelka, Guarino). Non possiamo quindi escludere che il pancreas agisca in qualche modo (verosimilmente indipendente dal regime circolatorio) sul diametro e volume globulare, sulla crasi e sui processi dell'ematosi. Si potrebbe forse ricordare a questo riguardo che sembra esistano nei diabetici alterazioni del ricambio emoglobinico (Levi, Mulholland, ed a.), e che la somministrazione — in varia guisa — di O_2 a scopo terapeutico nei diabetici permette di ottenere risultati degni di attenzione (Weinstein, Jacoby, ecc.).

*
* *

Orbene, assodato che esiste un rapporto tra grado di ossigenazione o di arteriosità del sangue e grandezza (diametrica) del globulo rosso, quale ne è la causa?

Noi siamo ben lontani dal poter dare una risposta esatta, sicura a questa domanda. Possiamo però dire genericamente qualche cosa sul possibile meccanismo del fenomeno.

A questo scopo è necessario ricordare brevemente un'altra modificazione facilmente rilevabile nei globuli rossi in rapporto alla loro maggiore o minore ricchezza in CO_2, ed è quella della loro resistenza alle soluzioni saline ipotoniche. Tale resistenza diminuisce nettamente se gli eritrociti vengono arricchiti di CO_2 (v. recenti estese di Orskov). Si sapeva che, per esempio, la stasi provocata o spontanea provoca una diminuzione della resistenza globulare. Ricordiamo le recenti ricerche dei già citati AA. italiani, Meldolesi, Buccianti e Rossi, che hanno dimostrato nel modo più netto che nello scompenso circolatorio gli eritrociti delle vene presentano una resistenza osmolitica notevolmente minore degli arteriosi: differenza che si attenua se le condizioni del circolo migliorano. Noi non abbiamo eseguito ricerche sistematiche sulla resistenza globulare. Non possiamo che riferire alcuni dati, riferentisi al comportamento della resistenza globulare nell'arteria e nella vena, dopo bagno caldo, e nel sangue venoso dopo stasi. Essi, sebbene poco numerosi e ottenuti col metodo di Viola, valgono a confermare quanto or ora abbiamo detto, dimostrando il lieve ma netto prevalere della capacità di resistenza nei globuli arteriosi rispetto ai venosi, e, fra questi, nei globuli venosi meno intensamente caricati di CO_2. Di fatto la venosità del sangue porta con sè una quantità di alterazioni nel liquido sanguigno, che certo possono influire sulle condizioni osmotiche, eventualmente anche oncotiche, degli eritrociti. Riportiamo da Dautebrande, Davies e Meakins una tavola dove sono raccolte le principali modificazioni che la stasi porta nella composizione del sangue.

	Arto superiore in bagno caldo	Stasi al braccio per 25'
Contenuto di CO_2: vol. %	49,77	51,22
Capacità di CO_2 vol. % (41 mm. tens. CO_2)	50,20	44,1
Contenuto CO_2 del plasma	58,15	63,09
Contenuto CO_2 dei globuli rossi	31,37	26,70
pH	7,34	7,10
Acido lattico mg. %	7,0	8,0
Cloruri (NCl) nel sangue mg. %	4,74	4,72
» » » plasma	5,91	5,45
Hb. %	0,83	1,06
Globuli rossi: milioni	4,90	7,35
Ematocrito %	39,3	44,5

Le modificazioni che, almeno dal punto di vista che c'interessa, sembrano le più importanti sono senza dubbio quelle che si riferiscono allo stato chimicofisico del sangue. Sappiamo che il sangue venoso ha un delta un poco più basso del sangue arterioso; fatto dovuto esclusivamente al CO_2, poichè scompare facendovi semplicemente gorgogliare dell'O_2. Ma per azione del CO_2 si verificano anche importanti scambi jonici, rappresentati principalmente da quello noto sotto il nome di « fenomeno di Hamburger », studiato poi da Fridericia, da Haggard e Henderson ed altri (migrazione di Cl-joni dal plasma nei globuli, con fuoruscita di OH-joni). In realtà, come è certo che per CO_2 si accorcia anche in vitro notevolmente il tempo di emolisi, così è pure certo che ciò è dovuto principalmente ad un'aumentata permeabilità agli anioni, azione che sembrerebbe quasi specifica del CO_2, secondo Orskov e collab., che di recente hanno lavorato a lungo sulla permeabilità per gli anelettroliti. Hamburger già molti anni fa ha espresso l'opinione che nel passaggio dall'albero arterioso al venoso i globuli aumentino di volume per imbibizione, determinata dal mutato equilibrio jonico. Analogo è il significato di ricerche eseguite dal Bottazzi. Uguale è l'interpretazione data dai citati recenti AA., Meldolesi, Buccinati e Rossi, che hanno illustrato l'aumento del diametro e del volume globulare nello scompenso circolatorio.

Ricordiamo che secondo Giordano e Momigliano Levi al principio dell'emolisi si ha un ingrandimento degli eritrociti, del 33-37 % (« volume critico di emolisi »).

Il ricordato fenomeno dell'arricchimento in joni cloro degli eritrociti può essere forse la causa del fenomeno. (Già è stato detto che gli eritrociti sono piccoli delicatissimi osmometri. Rondoni). Ma non possiamo escludere che esso riconosca un meccanismo più complesso, in cui trovino parte molti altri fattori (particolarmente, mutata idrofilia dei colloidi). Ulteriori ricerche, che attualmente abbiamo in corso, potranno precisarlo. Per ora ci basta aver accertato che il grado di ossigenazione del sangue influenza in modo costante le dimensioni degli eritrociti, in condizioni fisiologiche e patologiche.

RISULTATI.

1) I globuli rossi del sangue venoso presentano un diametro medio alquanto maggiore dei globuli rossi del sangue arterioso. La curva eritrocitometrica venosa è discre-

tamente portata a destra rispetto all'arteriosa, così da aversi anche un aumento del diametro globulare medio. Generalmente la curva è anche più larga, per una più spiccata anisocitosi nella vena che nell'arteria.

2) Dopo bagno caldo questa differenza si attenua fin quasi a scomparire. La curva eritrocitometrica venosa si sposta a sinistra notevolmente.

3) Altrettanto avviene dopo insulina.

4) Questo effetto del bagno caldo e dell'insulina si accompagna ad un aumentato contenuto (e saturazione) in O_2 del sangue venoso.

5) Il bagno freddo non ha influenza valutabile.

6) Dopo stasi, insieme ad una diminuzione dell'O_2 e ad un aumento della CO_2, si ha un aumento notevole del diametro globulare, ed una diminuzione della resistenza osmotica dei globuli.

RIASSUNTO.

Gli AA. hanno studiato il diametro dei globuli rossi nel sangue arterioso e venoso, comparativamente; il comportamento del diametro globulare dopo bagno caldo, dopo bagno freddo, dopo insulina, dopo stasi. Hanno corredato le ricerche con la determinazione dei gas del sangue e della resistenza globulare.

Hanno visto che i globuli rossi del sangue venoso presentano un diametro medio alquanto maggiore dei globuli rossi del sangue arterioso. La curva eritrocitometrica venosa è alquanto portata a destra, rispetto all'arteriosa, ed è spesso più estesa (la fisiologica anisocitosi è più spiccata nella vena che nell'arteria).

Dopo bagno caldo questa differenza si attenua fino quasi a scomparire.

Altrettanto avviene dopo insulina.

Questo effetto del bagno caldo e dell'insulina si accompagna ad un aumentato contenuto e (saturazione) in O_2 del sangue venoso.

Dopo stasi aumenta alquanto il diametro e diminuisce la resistenza osmotica dei globuli rossi.

Gli AA. prendono in attenta considerazione i fattori umorali, chimici e fisicochimici, che possono render ragione delle modificazioni osservate. Ritengono comunque che la causa prima di esse sia la mutata composizione gassosa del sangue.

LETTERATURA.

BUCCIANTI e LEVI. Boll. Soc. it. Biol. Sper., vol. 7, 1309, 1932.
BUCCIANTI e ROSSI. Min. Med., n. 50, 1934 e n. 27, 1935; Arch. Scienze Mediche, n. 2, 1934.
BUDELMANN. Zt. klin. Med., Bd. 127, 15, 1934.
DAUTREBANDE. *Les échanges réspiratoires etc.* La Presse univers. de France, Parigi, 1930.
DOBOZY. Minerva Med., n. 34, 1935.
DONATI. Giorn. med. Alto Adige, f. 9, 1934.
ELIAS e KAUNITZ. Münch. med. Woch., 1290, 1932, II.
GAMNA. Min. Med., n. 24, 1925 e n. 24, 1926.
GUARINO. Giorn. di Clin. Med., f. IV, 1932.
GUNTHER. Deut. Arch. klin. Med., Bd. 161, 18, 1928 e Fol. haematol., Bd. 35, 385.
HAMBURGER. Osmot. Druck u. Ionenlehre, 1194 e Bioch. Zeitschr., Bd. 86.
HASHIMOTO. Mitt. Med. Akad. Kioto, Bd. 9, pag. 323 (riass. in ted.).
HITZEMBERGER e MOLENAAR. Klin. Woch., 1599, 1934, II.
MELDOLESI. Giorn. R. Acc. Med. Roma, 1931.
ORSKOV. Pflügers Arch., Bd. 231, pag. 680, 1933.
SOTGIU e BENACCHIO. Atti Soc. med.-chir. Padova, 13 luglio 1934.
VOIGT. Zt. klin. Med., 124, pag. 138, 1933.
WIECHMAN e SCHÜRMEYER. Deut. Arch. f. klin. Med., 136, 1925 e 151, 1926.

III.

ISTITUTO CARLO FORLANINI
CLINICA DELLA TUBERCOLOSI E MALATTIE DELL'APPARATO RESPIRATORIO
DELLA R. UNIVERSITÀ DI ROMA.
Direttore: On. Prof. E. MORELLI.

CLINICA PEDIATRICA DELLA R. UNIVERSITÀ DI ROMA
Direttore: Prof. L. SPOLVERINI.

La deviazione del complemento con gli antigeni di Petragnani e di Witebsky e la enzimoreazione nella tbc. polmonare.

Dott. U. MONACO, Capo Reparto. Dott. T. RUGGIERO, Assistente.

La reazione della « deviazione o fissazione del complemento » basata, come è noto, su ricerche di Bordet e Gengou, illustrate poi dal Moreschi, che ne vide per il primo la portata pratica, ha un valore indiscutibile ed è usata largamente con la maggiore fiducia. Da tempo è stata usata a scopo diagnostico anche per la tubercolosi.

Le prime ricerche risalgono al 1901; in quest'anno il Widal e il Lesourd cercarono di sfruttare la deviazione del complemento per la diagnosi di Tbc, utilizzando, come antigene, dei bb. di Koch in cultura omogenea, coltivati secondo il metodo di Arloing e Courmont e mettendo in evidenza una sensibilizzatrice (cioè anticorpi) specifica nel siero dei tubercolosi.

Nello stesso anno, il Camus e il Pagnez ottennero gli stessi risultati, utilizzando la tubercolina come antigene. Nel 1902: il Bordet e il Gengou rilevarono le sensibilizzatrici tubercolari nelle cavie sottoposte a iniezioni di bb. tubercolari.

A Gengou spetta il merito di avere per primo dimostrato la possibilità di ottenere anticorpi tubercolari dimostrabili con la deviazione del complemento utilizzando negli animali produttori la inoculazione di germi morti.

Alla loro volta il Wassermann e il Bruck dimostrarono poi nei focolai tanto gli antigeni che gli anticorpi e questi ultimi poterono mettere in rilievo nel siero di soggetti tubercolosi trattati con la tubercolina.

Una lunga serie di lavori seguirono ai primi studi: citiamo quelli del Frugoni, che, nelle sue indagini, trovò che la deviazione del complemento dava il 60 % di risultati positivi.

Nei casi di tubercolosi incipiente, il Miller, il Maisonnet e il Blass, ottennero il 100 % di reazioni positive; il Debains il 93,4 %; il Sellers il 93,4 %; il Radcliffe 88,6 %; il Petroff 81,2 %.

Nei casi di tubercolosi inattiva: l'Hansen e Wurtzen ottennero risultati positivi nel 18 %, lo Smith e Hewak nel 10 %.

N. B.: La presente pubblicazione spetta ugualmente ai due AA. dei quali il dott. Monaco ha inoltre avuto la parte direttiva e di controllo.

In sieri di individui apparentemente sani, la prova ha dato dei risultati positivi, con percentuali variabili secondo gli autori: il George ha avuto il 35,7 %; il Moon il 12 %; il Rienz il 9,4 %; il Massias, Petroff, Bouquet e Nègre, Miller, Wang hanno invece ottenuto risultati negativi: in malattie non tubercolari, nell'asma per es., il Watanabe nel 65 % risultati positivi; nel reumatismo articolare il Waner ottenne il 33 %; il Moon il 27 %; il Bernard e il Valtis il 13,9 %; il Graig il 4,49 %; il Radcliffe, il Fried, il Maisonnet e il Blass ottennero invece risultati negativi.

Risultati meno divergenti hanno dato le statistiche del Pfanmenstiel e del Punier. Il Pfanmenstiel: sani 5 %, sospetti di tubercolosi 50 %, stati iniziali di tubercolosi 70 %, altre malattie 10 %, sieri positivi di tubercolotici 20 %.

Il Punier: tubercolosi attiva 69 %, tubercolosi inattiva 63 %, non tubercolosi 15 %, sieri positivi di luetici 20 %.

Klemperer e Salomon, servendosi nelle loro ricerche tanto degli antigeni del Wassermann che di quello del Besredka ebbero:

Tubercolosi attiva accertata: Wassermann: positiva 73,2 %; Besredka: positiva 89 %.

Tubercolosi attiva esclusa: Wassermann: positiva 27 %; Besredka: positiva 46,7 %.

Sospetto di tubercolosi attiva: Wassermann: positiva 57 %; Besredka: positiva 75 %.

Gli antigeni. — Numerosissimi sono gli antigeni proposti, giacchè si è andati sempre alla ricerca di prodotti che potessero godere di squisita sensibilità, che fossero dotati di una spiccata specificità, e che non mutassero, col tempo, il loro potere antigene.

Malgrado la buona volontà degli sperimentatori, queste condizioni completamente riunite in un solo antigene non si sono potute realizzare; sopratutto ciò che ha fatto e fa difetto è la specificità, poichè più o meno, tutti gli antigeni tubercolari danno deviazioni del complemento aspecifico particolarmente nella lue.

Gli antigeni in uso sono rappresentati da: tubercoline umane o bovine, bacilli tubercolari integri, bacilli sgrassati, prodotti lipoidei estratti dai bacilli, estratti bacillari ottenuti in vario modo, estratti di organi tubercolosi.

I principali antigeni impiegati sono: 1) antigene all'uovo di Besredka, 2) antigeni basati su sostanze estrattive derivanti da bacilli tubercolari, tra cui i principali: *a*) antigene metilico di Bouquet e Nègre; *b*) antigene di Wassermann; *c*) antigene di Calmette e Massol; *d*) antigene di Wandsworth e Maltaner; *e*) antigene glicerico di Petroff; *f*) antigene di Leone; *g*) antigene di Klopstock-Weimberg; *h*) antigene Caulfeild; *i*) antigene di Witebsky-Klingstein-Kuhn; *l*) antigene Petragnani.

Di questi due ultimi che abbiamo impiegato nelle nostre esperienze, riferiamo il metodo di preparazione.

ANTIGENE WITEBSKY-KLINGSTEIN-KUHN.

I bacilli, disseccati e ridotti in polvere, vengono sottoposti a cottura in alcool per circa tre ore. Una volta raffreddato, il mestruo viene filtrato. La parte di materiale batterico solubile nell'alcool freddo, si allontana e la parte residua, estratta a caldo con piridina, si purifica con acetone. La quantità solubile in acetone viene estratta a secco e risciolta in Benzolo.

Come soluzione madre è usata una soluzione contenente una certa quantità di leci-

tina. Partendo da questa, mediante successive diluizioni in benzolo, si ottiene poi l'antigene definitivo, da usare per la deviazione.

Questo metodo è stato dagli AA. ideato allo scopo di ottenere un antigene privo del lipoide ubiquitario che sovente altera il valore specifico della reazione.

Tecnica della Reazione di fissazione del Complemento con l'antigene di Witebsky-Klingstein-Kuhn.

Preparazione dell'antigene per la ricerca. — Una quantità misurata della soluzione in benzolo viene posta in una piccola capsula di porcellana. Si fa evaporare completamente il benzolo a bagnomaria a 60°-80° C. e si raccoglie subito il residuo, stemperando accuratamente in soluzione di cloruro sodico al 0,9 %, in modo da ottenere un volume doppio della soluzione originaria in benzolo.

È opportuno aggiungere dapprima la soluzione di cloruro sodico a gocce al residuo, stemperando accuratamente.

Il mezzo migliore per stemperare è quello di usare il fondo di una provetta o un bastoncino di vetro. La sospensione così ottenuta costituisce l'antigene pronto per l'uso.

Inattivazione del siero umano da esaminare. — I sieri dei pazienti vengono inattivati mediante riscaldamento per 1/2 h. a 56°. In certe circostanze è opportuno, onde evitare reazioni aspecifiche, specie nei luetici, di fare agire successivamente un altro riscaldamento per 15' a 59°-61°.

Modalità della ricerca. — La ricerca è di natura quantitativa usando quantità decrescenti di antigeni. In una serie di provette si mettono rispettivamente: 0,25 cc. della sospensione dell'antigene; 0,25 cc. della diluizione a 3, a 9, a 27, a 81, e a 243 volte tanto (in soluzione di cloruro sodico a 0,9 %).

Una settima provetta che contiene soltanto 0,25 cc. di soluzione di cloruro sodico a 0,9 % (controllo del siero) chiude la serie.

Alla serie di ricerche si aggiungono cc. 0,25 di siero inattivato del paziente diluito a 1:3. In una serie controllo (controllo dell'antigene) il siero del paziente viene sostituito con cc. 0,25 della soluzione al 0,9 %, di NaCl. Subito dopo si aggiungono a tutte le provette della serie di ricerche cc. 0,25 ognuna di siero di cavia diluito a 1-15 (complemento).

Le miscele vengono digerite in termostato (37°) per h. 1 1/4-1 1/2, secondo l'attività litica del complemento. *Segue l'aggiunta di cc. uno di una miscela in parti uguali* di sospensione di sangue di montone e di diluizione di ambocettore. La diluizione dell'ambocettore deve corrispondere almeno a 4 volte tanto la dose completamente dissolvente dell'ambocettore stesso.

Dopo l'aggiunta della miscela sangue-ambocettore, le serie di ricerche vengono messe in termostato.

Lettura e giudizio del risultato della ricerca. — La lettura viene fatta confrontando i controlli, indi una seconda volta dopo un altro soggiorno di 1/2-1 h. in termostato.

Come sicuramente positivi vanno considerati solo quei sieri che almeno con due dosi di antigene dimostrano alla prima lettura una inibizione completa dell'emolisi.

Antigene Petragnani (anatubercolina).

L'anatubercolina di Petragnani è data dalla parte liquida, diafana, separata per sedimentazione, del vaccino formolato, preparato omogeneizzando patine batteriche in toto di diversi ceppi di B. K. in soluzione formolata ammoniacale.

La formalina oltre a fissare e stabilizzare i protoplasmi, toglie ad essi il carattere tossico.

L'anatubercolina ha dunque tutti i caratteri di una sospensione razionale e integrale di bacillo di K., ma è superiore alle sospensioni batteriche recenti, perchè ha il vantaggio di possedere la massima proprietà razionale, che è stabilmente e definitivamente fissata dal formolo.

Recentemente il Petragnani ha utilizzato la conoscenza derivata dai suoi studi sul « fenolo batterico » per ottenere la massima dispersione dei componenti del b. K. nel mestruo. Infatti, col trattamento di patine o veli di B. K. col fenolo cristallizzato, oltre a provocare una completa disgregazione degli aggregati batterici e dei corpi bacillari, si ottiene la solubilizzazione e l'emulsionamento delle parti costituenti il protoplasma batterico.

L'anatubercolina nella nuova formula è esente da glicerina e di liquido culturale e risulta costituita di una sospensione omogenea di B. K. in NaCl 0,9 %, resa atossica con formolo e corretta opportunamente nel suo pH.

TECNICA DELLA REAZIONE DI FISSAZIONE DEL COMPLEMENTO CON L'ANTIGENE DI PETRAGNANI.

Nell'insieme è la stessa comune tecnica della Reazione di fissazione del complemento. Il volume totale del tubo di reazione è di cc. 2,5. I tubi vengono tenuti a bagnomaria a 37°-38° C. per 1 h., e dopo aggiunta del sistema emolitico, si pratica la lettura all'avvenuta emolisi dei controlli del siero e degli antigeni, emolisi che compare di solito non oltre i 30'.

Il sistema emolitico è costituito da globuli rossi di montone al 5 % in Na Cl al 0,9 %, sensibilizzati con 4 volte la dose minima di ambocettore risultata nella titolazione del sistema emolitico del momento.

Antigene è l'anatubercolina.

Per la reazione sono impiegate più diluizioni, che, partendo dal limite anticomplementare (previamente cercato per ogni antigene), scendono fin oltre il doppio.

Nelle nostre esperienze l'Enzimoreazione è stata, per ogni singolo caso, eseguita per prima, dovendo adoperare il siero fresco non inattivato; subito dopo, sottoposti i sieri al processo di inattivazione, venivano eseguite « contemporaneamente » le operazioni per la deviazione del complemento con l'antigene di Witebsky e con l'antigene di Petragnani.

Per ogni singolo caso si è saggiato il potere anticomplementare dell'antigene, determinandone il titolo, in base al quale si eseguirono le diluizioni.

ENZIMOREAZIONE.

Generalità. — Questa reazione proposta da Sivori, Rebaudi e Menniti è fondata sulla teoria dei fermenti; ma in maniera diversa, anzi opposta alla reazione di Abderhalden.

Con essa gli AA. hanno cercato di rendere visibili i risultati dell'attività enzimatica che il siero va svolgendo allorchè viene messo a contatto di una sostanza proteica o, in altri termini, sono riusciti a rendere evidenti « in vitro » i prodotti della digestione, cioè gli aminoacidi che si vanno formando nel mestruo costituito dal siero in esame e dalla proteina usata come antigene. Partendo dal concetto che non si può far digerire dai fermenti o inesistenti o relativamente scarsi e deboli contenuti nel siero, delle albumine nel loro integro stato biochimico, hanno voluto individuare e attivare le proprietà enzimatiche contenute nel siero verso una data proteina mettendo a contatto del siero stesso, non la proteina integra o quasi, bensì in stato di avanzata scissione e precisamente trovantesi, dopo aver superato lo stadio peptonico, in una situazione assai prossima ai polipeptidi ossia a quello che viene chiamato ultrapeptone. I detti AA. hanno anche dimostrato che la specificità non è legata solo all'albumina integra o inizialmente alterata, ma che è presente anche quando la molecola proteica ha oltrepassato lo stadio di peptone. Se quindi una proteina in uno stato di così notevole scissione, consente di poter essere portata dai fermenti specifici contenuti in un siero a uno stadio più avanzato quale il peptide, è logico concludere che essa, nonostante il processo disintegrativo cui è stata sottoposta, ha conservato ancora integra la fisionomia della sua specificità biologica (Sivori).

Che realmente in queste circostanze avvenga un processo digestivo con le sue conseguenze, fu controllato sperimentalmente anche dal lato chimico-fisico mediante lo studio delle variazioni dell'attività idrogenionica nei sieri, negli antigeni e nel miscuglio di siero e antigene in caso di enzimoreazione positiva, una graduale accentuazione dell'acidità e quindi diminuzione del Ph, e al contrario costanza dell'attività idrogenionica nei sistemi siero-antigene che davano enzimoreazione negativa, privi cioè di fermenti specifici.

I risultati, in complesso probativi, ottenuti con le numerosissime prove

condotte presso varie cliniche con tale nuova modalità di tecnica, la costante identicità di risultati con le prove a caldo, rendono possibile anche ai medici pratici di giovarsi dell'ausilio non indifferente di questa prova biologica che consente al ricercatore la diagnosi di malattia anche nel periodo di latenza, nel periodo di stato ed il rilievo del concetto prognostico.

Biasotti e Mars, Malcangi, Lombardo, Babino, Loffreda hanno compiuto controlli favorevoli in proposito.

Argentina sottopose all'E. R. l'orina, i liquidi pleurici e peritoneali, Dardani quelli pericardici, Pestalozza il liquido cefalo-rachidiano, ottenendo tutti l'identificazione dei fermenti specifici. Ronchetti se n'è occupato nella saliva e nell'espettorato.

Questi AA. annettono senz'altro un valore diagnostico e prognostico all'E. R. applicata alla tubercolosi.

Secco, Angelini, Fagiuoli ne limitano l'utilità al valore prognostico, mentre Castelli rileva che tale valore prognostico aumenta se si pratica l'enzimoreazione in serie, a tempi successivi e confrontando il reperto sul siero con quello ottenuto sull'orina.

Belloni ottenne concordanza della prova con la cutireazione e successiva conferma al tavolo anatomico.

Salvioli ne ha dato un accurato contributo nella pratica pediatrica, concludendo che, negli organismi sicuramente indenni da lesioni tubercolari (quali si possono trovare più facilmente sotto il primo anno di vita) l'enzimoreazione non risulta mai positiva, analogamente alla cutireazione; e che vi è concordanza invece, quasi sempre, di positività fra cuti ed enzimoreazione nei casi di tubercolosi e che si può dare la preferenza a quest'ultima sulla cutireazione quando è necessario saggiare ripetutamente lo stato di difesa organica verso la tubercolosi, evitando di influire sull'organismo, sensibilizzandolo, come avviene con la cutireazione.

Baldari, mediante l'enzimoreazione, riscontrò la maggiore o minore produzione di anticorpi in bambini lattanti figli di tubercolosi sottoposti a vaccinazioni con bacilli tbc. morti.

L'E. R., in confronto con la Deviazione del Complemento, è stata studiata da Capuani risultando nei periodi iniziali più precocemente che non la presenza di anticorpi, più intensa nelle lesioni diffuse, nelle maggiori risorse di difesa dell'organismo, mentre la deviazione del complemento non offre alcun criterio diagnostico.

Berri ha trovato un certo rapporto, non però costante, fra E. R. e velocità di sedimentazione degli eritrociti.

Luzzatto-Fegiz nel 1926 concludeva un suo lavoro sull'argomento con netta riserva sul valore pratico dell'E. R. nella diagnosi della tubercolosi polmonare; nella prognosi la considera meno della prova sulla velocità di sedimentazione delle emazie. Andrei, infine, è nettamente contrario a questo mezzo d'indagine.

Tecnica. — I liquidi fisiologici o patologici da esaminare possono essere: siero sanguigno, plasma da vescicante, urina, liquor, liquidi pleurici, peritoneali, pericardici, cistici, amniotici.

Nelle esperienze da noi condotte fu impiegato solamente il siero di sangue, che prelevato a digiuno, deve essere fresco, liquido, non emolizzato, non chiloso e non deve contenere pigmenti biliari. Per ogni singola provetta ne occorre cc. 0,05.

Il reattivo è la soluzione all'1 % di Ninidrina $\left(\begin{smallmatrix} C \\ C \end{smallmatrix} H_{14} \begin{smallmatrix} CO \\ CO \end{smallmatrix} = C(OH)_2 \right.$ = idrato di trichetoidrindene).

L'antigene è costituito dal cosidetto VTIS (veleno T.B.C. integrale solubile) preparato speciale ottenuto dalla disintegrazione di bacilli tbc. vivi, virulenti, dall'Istituto Maragliano di Genova.

Per essere utilizzabile a scopo diagnostico sono indispensabili due serie di determinazioni.

Titolazione del VTIS nei riguardi del suo contenuto in aminoacidi (titolazione verso la ninidrina) e titolazione verso il siero testo (siero di tubercoloso in buone condizioni di reattività organica).

L'E. R. può venire eseguita a caldo, dovendosi sottomettere le provette ad ebollizione, o a freddo.

Quest'ultimo sistema è stato escogitato per rendere la reazione più pratica e quindi più facilmente attuabile, eliminandosi le difficoltà pratiche del sistema a caldo la cui descrizione particolareggiata tralasciamo di riferire, avendo noi usato il metodo a «freddo».

Il materiale occorrente per l'enzimoreazione a freddo consiste in pipette graduate al centesimo di cc., provette da agglutinazione. Tali provette debbono essere del diametro di mm. 8 1/2; l'altezza può invece variare dai 3 1/2 ai 4 1/2 e più, non avendo essa speciale importanza. Ciò che invece necessita per l'esattezza della reazione è che tutte le provette siano di ugual calibro (mm. 8 1/2.). Inoltre occorrono la soluzione normale di soda, cartine reattive al tornasole, soluzione all'1 % di ninidrina, siero in esame, antigeni diagnostici. Questi ultimi sono mantenuti acidi per la conservazione. Per l'enzimoreazione è necessario renderli alcalini, per cui si aggiunge soluzione di soda, goccia a goccia saggiando con la cartina, sin ad ottenere una alcalinità di modico grado. Per evitare possibili cause d'errore nella reazione colorimetrica, bisogna che tutti gli antigeni verso cui si vuol cimentare il siero siano stati portati allo stesso grado di alcalinità.

In tutte le provette, sia in quelle dei controlli che in quelle di reazione, si mettono 2/10 di cc. della soluzione al centesimo di Ninidrina.

Nelle provette di reazione ed in quella del controllo del siero si aggiunge mezzo decimo di cc. del siero in esame.

In ciascuna provetta di reazione si mette l'antigene verso cui si vuol cimentare il siero, in quantità corrispondente al titolo indicato per ciascuno di essi. Un'uguale quantità di antigene si mette pure nella rispettiva provetta di controllo.

In tutte indistintamente si aggiunge infine un cc. di acqua distillata, avendo l'avvertenza di farla scivolare lungo le pareti per raccogliere quelle particelle di materiale che eventualmente vi fossero rimaste aderenti.

Fatto ciò, si lasciano le provette a temperatura ambiente, possibilmente lontane da sorgenti di calore, e dopo 24 h. si eseguisce la lettura. Per meglio apprezzare la diversa intensità di colorazione viola (indice della maggiore o minore quantità di aminoacidi svoltisi dal processo digestivo per opera dei principi fermentativi contenuti nel siero) si può diluire il contenuto di ciascuna provetta con 9 cc. di acqua distillata.

In laboratorio, occorrendo misure esattissime, si può ricorrere al colorimetro di Kruss che ci consente di rilevare anche differenze sottilissime di tinta.

Praticamente invece si può riportare ad una scala colorimetrica fissa.

Oltre al fatto di poter compiere la prova in un unico tempo (invece di due tempi), di poter fare a meno del termostato, di evitare l'ebollizione, per il metodo a freddo — rispetto a quello a caldo — occorre minor quantità di siero, ciò che ha notevole importanza specie in Pediatria ed in quei casi dove non sempre è possibile prelevare campioni di sangue in quantità sufficiente per vari esami.

Così per es.: per la *tubercolosi* basta un decimo di cc. di siero.

Per tale ricerca occorrono 3 provette: per il controllo del siero, per il controllo del V.T.I.S., per la prova di reazione.

Dopo aver reso modicamente alcalino il VTIS, metteremo:

In quella del controllo del siero: 2/10 di Ninidrina + ½/10 di siero + 1 cc. di acqua distillata.

In quella del controllo del VTIS: 2/10 Ninidrina + 2/10 di VTIS + 1 cc. di acqua distillata.

In quella della prova di reazione: 2/10 di Ninidrina + ½/10 di siero + 2/10 di VTIS + 1 cc. di acqua distillata.

Esperienze.

Le nostre esperienze di Deviazione del Complemento e di Enzimoreazione sono state condotte su un materiale di sieri di sangue di 127 casi, dei

quali 94 riguardano bambini, al disotto di 12 anni; e 33 adulti. Si è diviso questo materiale in tre gruppi: il primo è formato da 41 bambini, ricoverati nella sezione Pediatrica del nostro Istituto; il secondo riguarda 53 soggetti, scolari delle prime Classi Elementari, che furono studiati ambulatoriamente in questo Istituto, dal punto di vista clinico, radiologico e sierologico. In questo gruppo figurano casi di esiti di pregressa infezione tbc. sia polmonare, sia glandolare, sia pleurica, in prevalenza; e solo qualche caso di infezione specifica da considerare come clinicamente in atto.

In qualche altro caso si è trattato di esiti di forme polmonari pregresse non specifiche o di sospetti di infezione specifica.

Il 3° gruppo è costituito da adulti ricoverati nel nostro Istituto.

Riteniamo che la casistica possa essere classificata come segue:

I Gruppo. — (Bambini degenti nell'Istituto).

A) *Forme polmonari*: a tipo prevalentemente essudativo: *a*) Complessi primari; *b*) Forme infiltrative, para e perilari; *c*) Forme tipo lobite e epitubercolosi; *d*) Forme ulcerose e ulcero-fibrose a tipo prevalentemente produttivo.

B) *Forme estrapolmonari*: *a*) Adenopatie; *b*) Flogosi tbc. delle sierose; *c*) Forme ossee.

II Gruppo. — (Bambini visitati ambulatoriamente).

A) *Forme Polmonari*: Infezione polmonare primaria.

B) *Forme estra-polmonari*: *a*) Adenopatie; *b*) Flogosi pleuriche.

C) *Flogosi di natura non specifica*: (Esiti) e soggetti sospetti.

III Gruppo. — (Adulti degenti nell'Istituto).

A) *Forme polmonari prevalentemente essudative*: *a*) forme infiltrative; *b*) forme ulcerofibrose e ulcerocaseose.

B) *Forme polmonari prevalentemente produttive*.

C) *Forme pseudotubercolari*.

Nei soggetti del I e del III Gruppo abbiamo praticato anche cutireazione e intradermoreazione, per la quale ultima abbiamo impiegato, per ogni singolo caso, cc.. 0,5 di anatubercolina diagnostica.

L'enzimoreazione è stata ogni volta eseguita per prima, dovendosi adoperare il siero fresco non inattivato; subito dopo, sottoposti i sieri al processo di inattivazione, venivano eseguite contemporaneamente le operazioni per la deviazione del complemento, con l'antigene di Witebsky e con l'antigene di Petragnani. Per ogni singolo caso si è saggiato il potere anticomplementare dell'antigene, determinandone il titolo, in base al quale si eseguirono le diluizioni.

Osservazioni.

Dall'esame dei risultati ottenuti nelle nostre esperienze abbiamo osservato quanto segue:

L'*enzimoreazione* è risultata positiva, con varia intensità, nella quasi totalità dei casi di tbc. polmonare ed extrapolmonare in atto. Solo due volte (casi 100 e 110), pur trattandosi di forme evolutive, ha dato risposta negativa. A questa negatività della enzimoreazione corrisponde, peraltro, negatività della deviazione del complemento con ambedue gli antigeni impiegati. Questo risultato, apparentemente contradittorio, potrebbe invece denotare uno stato di anergia, che deporrebbe per una prognosi sfavorevole: ciò parrebbe confermato dalla evoluzione della malattia nei due soggetti.

Nei soggetti, sia adulti che bambini, senza segni di lesioni tbc. in atto, nè pregresse, si è ottenuto risultato costantemente negativo, sia con l'enzimo-

I Gruppo.

(Bambini degenti nell'Istituto).

A) *Forme polmonari a tipo prevalentemente essudativo.*

a) Complessi primari.

Nome e Età	Temperatura	Evoluzione	Reazione alla tubercolina		Enzimoreazione	Deviazione del complemento	
			C. R. u. b.	I. D. R.		Wi-tebsky	Petra-gnani
1. S. G. a. 10	normale	miglioramento	++ ++	+++	+++	—	—
2. B. C. a. 10	normale	miglioramento	++ ++	++	++(+)	—	—
3. P. S. a. 6	normale	clinic. guarito	++ ++	+++	+(+)	—	±

b) Forme polm. primarie infiltrative.

Nome e Età	Temperatura	Evoluzione	C. R. u. b.	I. D. R.	Enzimoreazione	Wi-tebsky	Petra-gnani
4. T. M. a. 10	normale	miglioramento	++ ++	+++	+(+)	—	+
5. C. M. a. 4	normale	miglioramento	++ ++	+++	+(+)	—	±
6. B. B. a. 3	normale	miglioramento	+ ++	++	+++	++	++
7. G. A. a. 12	normale	clinic. guarita	++ ++	++	++	—	—
8. R. S. a. 11	normale	miglioramento	— +	+++	+++	—	±
9. D. G. a. 10	normale	lieve miglior.	— —	+	+++	+++	+++
10. T. G. a. 5	normale	miglioramento	++ ++	++	++	—	+
11. V. M. a. 10	normale	lieve miglior.	— —	+	+++	++++	+++
12. C. G. a. 4	normale	miglioramento	++ ++	++	+	++++	++
13. T. S. a. 6	normale	miglioramento	++ +	++	+	++++	++
14. F. T. a. 6	normale	lieve miglior.	++ ++	++	+++	—	±
15. V. A. a. 3	normale	stazionario	++ ++	+++	+	++	++
16. B. A. a. 4	normale	peggioramento	++ ++	+++	+++	++++	+

c) Forme polm. tipo lobite e tipo epitubercolosi.

Nome e Età	Temperatura	Evoluzione	C. R. u. b.	I. D. R.	Enzimoreazione	Wi-tebsky	Petra-gnani
17. D. M. N. a. 7	normale	stazionario	++ —	++	++	++++	+++
18. P. P. a. 4	normale	miglioramento	++ ++	++	++	—	+
19. B. E. a. 5	normale	stazionario	++ ++	+	++	++++	++
20. G. I. a. 5	normale	lieve miglior.	+++ +++	+++	+++		++

Nome e Età	Temperatura	Evoluzione	Reazione alla tubercolina		Enzimoreazione	Deviazione del complemento	
			C. F. u. b.	I. D. R.		Witebsky	Petragnani
d) Forme ulcero-caseose e ulcero-fibrose.							
21. C. E. a. 4	normale	miglioramento	++ ++	+++	+(+)	—	±
22. S. C. a. 12	normale	miglioramento	++ ++	++	++	++++	++
23. D. F. a. 10	normale	miglioramento	++ ++	+++	+(+)	—	±
24. N. A. a. 11	normale	stazionario	++ ++	++	++(+)	—	+
25. M. L. a. 4	normale	miglioramento	++ ++	+++	++	±	+++
26. D. P. C. a. 12	normale	miglioramento	+++ +++	+++	+	—	+++
27. P. A. a. 3	normale	miglioramento	+++ +++	+++	+	++	+
B) *Forme polm. a tipo prevalentemente produttivo.*							
28. V M. A. a. 11	normale	stazionario	— —	+	++	++++	+++
FORME EXTRAPOLMONARI. *a*) Forme di tbc. delle sierose.							
29. A. D. a. 11	normale	lieve miglior.	+++ +++	+++	++	++	±
30. G. S. a. 10	normale	stazionario	+++ +++	+++	++ +	++++	+++
31. M. M. a. 10	normale	clinic. guarito	— —	—	+++	—	—
32. D. R. V. a. 11	normale	miglioramento	— —	—	+(+)	—	++
33. D. B. G. a. 5	normale	miglioramento	++ ++	++	+	+++	++
b) Adenopatie.							
34. G. B. a. 8	normale	stazionario	+++ +++	+++	+++	++++	++++
35. T. L. a. 5	normale	stazionario	+++ +++	+++	++	++++	+
36. V. E. a. 7	normale	miglioramento	+++ +++	+++	+	+	±
37. R. E. a. 7	normale	miglioramento	+ +	+	+	+++	+++
38. C. G. B. a. 6	normale	clinic. guarito	+ +	+	+++	+++	+±
39. T. M. a. 7	normale	stazionario	+++ +++	+++	++		
40. D. D. A. a. 7	normale	miglioramento	— —	+	++	—	—
c) Forme ossee.							
41. S. D. a. 9	normale	stazionario	+ +	+	++	—	±

II Gruppo.

(Bambini visitati ambulatoriamente).

A) *Forme polmonari.*

Infezione polmonare primaria.

Nome e Età	Temperatura	Evoluzione	Enzimoreazione	Deviazione del complemento	
				Wi-tebsky	Petra-gnani
42. A. L. a. 9	normale	clinic. guarito	+	–	±
43. A. A. a. 7	normale	clinic. guarito	–	–	–
44. A. M. a. 8	normale	clinic. guarito	–	–	+
45. B. M. a. 7	normale	clinic. guarito	–	–	–
46. B. C. a. 7	normale	clinic. guarito	–(+)	++++	+
47. C. C. a. 6	normale	clinic. guarito	–	–	–
48. C. V. a. 8	normale	clinic. guarito	–(+)	–	–
49. D. M. E. a. 7	normale	clinic. guarito	–(+)	–	±
50. G. A. a. 8	normale	clinic. guarito	+	–	±
51. P. G. a. 9	normale	clinic. guarito	+	–	–
52. G. E. a. 10	normale	clinic. guarito	–	–	–
53. G. A. a. 10	normale	clinic. guarito	–	–	–
54. G. M. a. 9	normale	clinic. guarita	–	–	–
55. I. L. a. 10	normale	clin. guarito ?	++	–	–
56. M. G. a. 11	normale	clin. guarita ?	+(+)	–	–
57. M. A. a. 12	normale	clinic. guarita	–	–	–
58. N. I. a. 9	normale	clinic. guarita	–	–	–
59. M. M. a. 10	normale	clinic. guarita	–	–	–
60. P. U. a. 9	febbricole	clin. in atto	++	++++	–
61. R. R. a. 8	normale	clinic. guarito	–	–	–
62. V. I. a. 8	normale	clinic. guarita	–	–	–
63. Z. V. a. 7	normale	clin. guarito ?	–(+)	–	+
64. V. V. a. 10	febbricole		+++	–	–
65. V. S. a. 11	febbricole	clin. in atto ?	+	–	±

Nome e Età	Temperatura	Evoluzione	Enzimoreazione	Deviazione del complemento	
				Witebsky	Petragnani
B) *Forme extrapolmonari.*					
a) Flogosi delle sierose.					
66. A. A. a. 10	normale	clinic. guarito	–(+)	–	–
67. C. R. a. 6	normale	clinic. guarito	–	–	–
68. D. M. A. a. 8	normale	clin. guarita?	–(+)	–	±
69. M. L. a. 8	normale	malatt. in atto?	+	++	++
70. N. P. a. 7	normale	clinic. guarito	–	–	–
71. P. A. a. 10	normale	clinic. guarita	–	±	±
72. S. S. a. 9	normale	clinic. guarito	–	–	–
73. V. I. a. 9	normale	clinic. guarita	–	–	–
b) Adenopatie.					
74. C. C. a. 9	normale	clinic. guarito	–	–	–
75. C. R. a. 7	normale		+	–	±
76. D. B. C. a. 6	normale	clinic. guarito	–	–	–
77. D. T. a. 10	normale	clinic. guarito	–	–	–
78. G. L. a. 8	normale	clinic. guarito	–	–	–
79. L. G. a. 9	normale	clinic. guarito	–	–	–
80. L. R. C. a. 7	febbricole	clin. in atto?	+++	+++	±
81. J. A. M. a. 7	febbricole	clin. in atto?	+++	–	±
82. M. G. a. 7	normale	clinic. guarito	–	–	–
83. P. D. a. 8	normale	clinic. guarito	–	–	–
84. S. L. a. 8	normale	clinic. guarito	–	–	–
85. V. A. a. 9	normale	clinic. guarita	–	–	–
86. V. S. a. 10	normale	clinic. guarita	–	–	–

Nome e Età	Temperatura	Evoluzione	Enzimoreazione	Deviazione del complemento	
				Witebsky	Petragnani
C) Esiti di flogosi non specifica polmonare, e sani esposti a contagio.					
87. M. E. a. 7	normale	clinic. guarita	—(+)	—	—
88. M. M. a. 9	normale	indenne	—(+)	—	—
89. P. P. a. 8	normale	indenne	—	—	±
90. P. L. a. 10	normale	indenne	—	—	—
91. C. M. a. 9	normale	guarito	—	—	—
92. T. S. a. 7	normale	guarito	—	—	—
93. T. L. a. 10	normale	indenne	—	—	—
94. T. G. a. 7	normale	guarita	—	—	—

III Gruppo.

(Adulti degenti nell'Istituto).

A) *Forme polmonari prevalentemente essudative.*

a) Forme infiltrative.

Nome e Eta	Temperatura	Evoluzione	Reazione alla tubercolina		Enzimoreazione	Deviazione del complemento	
			C. R u. b.	I. D. R.		Witebsky	Petragnani
95. L. T. a. 27	febbrile	peggioramento	+ ++		+++	++++	+
96. O. V. a. 22	normale	stazionario	++ ++		++	++	++
97. C. A. a. 30	normale	stazionario	++ ++		++(+)		
98. C. M. a. 19	normale	stazionario	+++ ++		+	++++	+
99. C. D. a. 19	febbricole	stazionario	++ ++		+++	+++	+
100. P. P. a. 29	normale	stazionario	++ ++		—	—	—
101. F. N. a. 16	febbricole	stazionario	++ ++		—(+)	±	—
102. M. E. a. 20	normale	stazionario	+++ ++		+	+	±
103. B. A. a. 22	normale	stazionario	+ ++		++	+++	+
104. F. F. a. 21	normale	stazionario	+++ ++		++	++	++
105. V. A. a. 35	normale	stazionario	+++ ++		++	+++	+++
106. N. G. a. 20	normale	miglioramento	+ +		+	—	—

Nome Età	Temperatura	Evoluzione	Reazione alla tubercolina		Enzimoreazione	Deviazione del complemento	
			C. R. u. b.	I. D. R.		Wi-tebsky	Petra-gnani
b) Forme ulcero-fibrose e ulcero-caseose.							
107. F. C. a. 22	normale	stazionario	++ +		++	++++	++
108. L. E. a. 22	normale	stazionario	+++ +++		++	—	±
109. B. A. a. 36	normale	stazionario	++ ++		+	+	+
110. F. M. a. 22	normale	miglioramento	— +		-	—	—
111. D. M. V. a. 27	febbricole	stazionario	++ ++		+++	—	++
112. F. L. a. 17	normale	stazionario	+ ++		++	++	++
113. R. I. a. 25	normale	stazionario	++ ++		++	+++	—
114. M. G. a. 23	normale	stazionario	+ ++		++	+++	+
115. D. B. R. a. 17	normale	miglioramento	++ +		++	—	—
116. I. C. a. 25	febbricole	stazionario	++ +++		++	++++	+
117. I. A. a. 24	normale	stazionario	++ +		++	+	—
118. T. C. a. 22	normale	miglioramento	++ +		+	—	—
119. M. G. a. 29	normale	stazionario	+ ++		+	+	+±
B) Forme Polmonari prevalentemente produttive.							
120. D. S. M. a. 26	normale	miglioramento	+ ++		+	+	++
121. G. C. a. 27	normale	miglioramento	++ —		++	—	+
122. T. F. a. 30	normale	stazionario	+ +		+(+)	+++	++
123. B. Z. a. 19	febbricole	stazionario	++ ++		++	+++	+++
124. T. P. a. 35	febbricole	peggioramento	++ ++		+++	+++	+++
125. B. I. a. 40	normale	stazionario	++ ++		++(+)	+	++++
C) Forme pseudo-tubercolari.							
126. L. G. a. 22	normale		— +		—(+)	—	—
127. A. V. a. 20	normale		+ —		+	—	—

reazione che con la deviazione del complemento. Nei soggetti con esiti di infezione tbc. pregressa (testimoniata per lo più da calcificazioni ben visibili nei radiogrammi), da considerare come clinicamente guariti, le reazioni sierologiche hanno dato, nei due terzi dei casi, risposte ugualmente negative e, salvo qualche eccezione, vi è stata perfetta rispondenza tra enzimoreazione e deviazione del complemento. Nel rimanente, l'enzimoreazione ha dato risultato dubbiamente positivo e la deviazione del complemento o negativo o debolmente positivo con uno o ambedue gli antigeni.

La deviazione del complemento ha dato risposta negativa, essendo invece positive la enzimoreazione e le prove di sensibilità alla tubercolina, in 8 casi (1, 2, 3, 7, 31, 40, 115, 118): sei di questi sono dati da bambini ricoverati in Istituto, e tanto migliorati da essere considerati clinicamente guariti e passibili come tali di dimissioni; due sono dati da adulti, che hanno conseguito notevole miglioramento.

Anche nei casi di bambini visitati ambulatoriamente (del secondo Gruppo) si sono avuti sieri di soggetti considerati come clinicamente guariti da malattia tubercolare recente, che rispondono ancora *positivamente* alla enzimoreazione, ma già *negativamente* alla deviazione del complemento.

Nell'infezione recente l'enzimoreazione appare positiva prima che non la deviazione del complemento. Quando invece l'infezione tbc. può considerarsi come lontana e spenta, anche l'enzimoreazione risulta negativa come la deviazione del complemento.

L'enzimoreazione dunque non solo appare precocemente, ma è anche persistente, svelando uno stato umorale non ancora ritornato in condizioni normali. Tale potere non avrebbe la deviazione del complemento.

Raffrontando poi le due prove sierologiche da una parte e il saggio della reattività alla tubercolina, dall'altra, possiamo affermare che, in tutti i casi, in cui si sono potute condurre contemporaneamente queste prove, l'enzimoreazione e la deviazione del complemento si sono dimostrate o più sensibili o in contrasto con la cuti- e intradermoreazione. Per es. si ottenne spesso positività delle prove sierologiche e negatività delle reazioni cutanee, pur avendo impiegato nella intradermoreazione l'anatubercolina, che reagisce più intensamente della comune tubercolina.

L'enzimoreazione inoltre ha dimostrato questa sensibilità di reazione meglio della deviazione del complemento, inquantochè risultò positiva in tutti i soggetti tbc. che non reagirono affatto alla tubercolina, mentre la deviazione del complemento solo nella maggioranza di essi (9, 11, 28, 31, 32 e 40); e solo nei casi già citati (100 e 110) accanto a cutireazione nettamente positiva, si ebbero negative le prove sierologiche.

Quanto abbiamo osservato a questo proposito è importante perchè denota una possibilità di dissociazione fra la reattività cutanea alla tubercolina e la reattività umorale agli antigeni tubercolari.

Facendo infine il paragone fra i risultati ottenuti con i due antigeni, abbiamo osservato che l'antigene Petragnani ha reagito in un numero maggiore di casi dell'antigene di Witebsky, mentre quest'ultimo avrebbe dimostrato il vantaggio di due reazioni assai più forti ed evidenti; poichè quando si aveva positività, questa appariva ben chiaramente nelle numerose provette della serie di reazioni.

Inoltre in taluni casi (26, 46, 60, 80, 95, 98, 113, 114, 115, 125) e per ognuno di essi, si è osservata aperta discordanza tra l'intensità di risposta dei

due antigeni, risultando fortemente positivo l'uno di essi e debolmente positivo o negativo l'altro.

Ed appunto l'antigene Witebsky, come si è detto, ha dato con maggior frequenza reazioni più nette e più forti.

Questo fatto, oltre che dalla diversa composizione degli antigeni, potrebbe dipendere dalla diversa tecnica d'esecuzione della reazione, che, nel caso dell'antigene Witebsky, provocherebbe una più forte unione fra antigene ed anticorpo e contemporaneamente nella maggiore diluizione del complemento trova motivo a ridurre l'intensità dei fenomeni emolitici.

Si potrebbe pensare che l'anatubercolina, per la sua « integralità », ha più estese possibilità di reazione, anche se con minor intensità; mentre l'antigene Witebsky ha minore possibilità di risposta, ma, in compenso, maggiore specificità.

Questo comportamento è, del resto, proprio della maggior parte degli antigeni, risultanti in genere di componenti specifici ed aspecifici. Per il bacillo di Koch in particolare, com'è noto, esiste una serie di componenti, dotati ciascuno di proprietà biologiche diverse: è quindi verosimile, considerando anche i risultati ottenuti con l'antigene di Witebsky e di Petragnani, che uno stesso siero di soggetto tbc., cimentato con antigeni tubercolari preparati in modi svariati, reagisca differentemente con ciascuno o con parte di essi.

Evidentemente poi devono entrare in giuoco anche le capacità disintegrative dei singoli organismi nei riguardi dei bacilli tubercolari infettanti.

Conclusioni.

1) La deviazione del complemento e la enzimoreazione hanno valore diagnostico per la infezione tubercolare. Ci riserviamo di continuare l'uso di queste reazioni per stabilirne l'eventuale valore ai fini della prognosi.

L'enzimoreazione appare positiva precocemente e persiste nella sua positività oltre lo stato di processo tubercolare in atto, in confronto con la deviazione del complemento, con i due antigeni usati.

Queste prove immunologiche meriterebbero largo impiego negli Istituti antitubercolari, nei Sanatori, nei Centri diagnostici. Potrebbero avere anche valore nella ricerca degli ammalati di tubercolosi clinicamente non accertabili ai fini della diagnosi precoce, e della diagnosi differenziale nei casi di forme pseudotubercolari.

2) Non ci sembra invece, per quanto abbiamo dedotto dalle nostre esperienze, poter attribuire valore prognostico a queste prove immunologiche, almeno in senso assoluto, perchè solo in un numero limitato di casi abbiamo osservato perfetto parallelismo tra l'intensità di risposta di esse e il grado delle lesioni tubercolari. Ad ogni modo se corrispondenza tra grado della lesione e intensità di reazione vi sia, in qualche caso, non si può dire che rimanga inalterata nel tempo.

3) Secondo le prove immunologiche da noi eseguite è possibile che nel medesimo individuo si abbia una dissociazione fra reattività cutanea alla tubercolina e reattività umorale.

4) In complesso sia l'antigene Witebsky che l'antigene Petragnani (anatubercolina) si sono dimostrati ottimi, compensando frequentemente l'uno con l'altro le reciproche deficienze.

L'antigene Petragnani fornisce reazioni positive in maggior numero di casi.

RIASSUNTO.

Gli AA. hanno studiato la deviazione del complemento, con gli antigeni del Petragnani e di Witebsky, e l'enzimoreazione nella Tbc. polmonare su un materiale di 127 casi, dei quali 94 bambini e 33 adulti.

Dei piccoli soggetti, 41 sono fra i ricoverati nella sezione Pediatrica dell'Istituto « Carlo Forlanini » e 53 scolari delle prime classi elementari esaminati ambulatoriamente dal punto di vista clinico, radiologico e sierologico con reperti vari di scarsi esiti di pregressa infezione specifica e solo qualche caso con lesioni in atto, oltre casi con esiti di pregresse forme polmonari non specifiche.

Gli adulti sono tutti fra i ricoverati in Istituto.

Dall'esame dei risultati ottenuti si può dedurre che l'enzimoreazione è stata positiva, con varia intensità, nella quasi totalità dei casi di tbc. polmonare ed extrapolmonare in atto. Solo due volte, pur trattandosi di forme evolutive, ha dato risposta negativa.

A questa negatività della enzimoreazione corrisponde, peraltro, negatività della Deviazione del Complemento con ambedue gli antigeni impiegati. Questo risultato, apparentemente contradittorio, potrebbe invece denotare uno stato di anergia, che deporrebbe per una prognosi sfavorevole; ciò parrebbe confermato dalla evoluzione della malattia, nei due soggetti in ispecie.

Nei soggetti, sia adulti che bambini, senza segni di lesioni tbc. nè in atto nè pregressi, si è ottenuto risultato costantemente negativo, tanto con l'enzimoreazione che con la deviazione del complemento.

Le due prove immunologiche hanno valore diagnostico per l'infezione tubercolare.

Non altrettanto può dirsi per un valore prognostico.

Sia l'antigene Witebsky che il Petragnani si sono dimostrati ottimi, compensando frequentemente l'un l'altro le reciproche deficienze.

BIBLIOGRAFIA.

L. Sivori. *L'immunodiagnosi nella tubercolosi.* Edit. Federazione It. Naz. Fascista per la lotta contro la Tubercolosi. Roma, 1934 - XIII.

G. Petragnani. Boll. Ist. Sieroterapico Milanese, 1931; Atti Accademia Fisiocritici, Siena, 1931; Boll. Soc. Int. Microb., 1932; Comunicazioni Acc. Fisiocritici, Siena, 1932 e 1934.

Luzzatto-Fegiz. *Sul valore pratico dell'enzimoreazione nella tubercolosi polmonare.* Policlinico, Sez. Prat., Roma, 1926.

Mazzetti, Vanni e Daddi. Boll. Ist. Sier. Mil., 1932.

Salvioli. La fiaccola, 1928.

Witebsky, Klin. Wochn., 1932.

Id. Zentralbl. Inn. Mediz., 1932.

Witebsky e Klingenstein. Klin. Wochen., 1932.

Fine del Volume XLIII (*Sezione Medica*).

Roma, 1936 - Stab. Tip. Armani di M. Courrier — C. Frugoni, dir. - A. Pozzi, resp.